

DIASTEREOSELEKTIVE ADDITIONEN
AN OLEFIN-DERIVATE DES
(R)-2,3-DI-O-ISOPROPYLIDEN
-GLYCERINALDEHYDS

Michael Kappert

Liss
München
1985





Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIASTEREOSELEKTIVE ADDITIONEN AN OLEFIN-DERIVATE
DES (R)-2,3-DI-O-ISOPROPYLIDEN-GLYCERINALDEHYDS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Michael Kappert
aus Holzkirchen

1985

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Mulzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Gompper

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Mai 1985

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

"Du brauchst das Werk nicht zu vollenden", lautet ein alter rabbinischer Spruch, "aber du darfst nie aufhören, es zu versuchen."

S. W. B.

Wenn alles andere versagt, kann man sich immer noch durch einen gewaltigen Irrtum Unsterblichkeit sichern.

John Kenneth Galbraith

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Johann Mulzer

im Institut für Organische Chemie der Universität München von Oktober 1981 bis Juni 1984 durchgeführt. Meinem hochverehrten Lehrer danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung, die vielseitigen Anregungen und die großzügige persönliche Förderung.

Herrn Professor Dr. R. Huisgen schulde ich Dank für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Laboratorium.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn H. Huber für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Lösung apparativer Probleme sowie den Damen des physikalischen Labors für rasche und zuverlässige Anfertigung der Spektren. Ferner danke ich Herrn H. Schultz für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Herrn Prof. Dr. G. Huttner von der Universität Konstanz möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank für die Bereitschaft zur Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen aussprechen.

Gedankt sei auch den Damen und Herren M. Breuer, R. Kellner, D. Löhr, M. Scholz, G. Stolp, H. Träger und R. Vogel, die im Rahmen ihres Fortgeschrittenen-Praktikums an dieser Arbeit mitwirkten.

Außerordentlich verbunden bin ich meinen Kollegen im Arbeitskreis für die mir entgegengebrachte Hilfsbereitschaft und die aufmunternden Diskussionen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
2. <u>Synthese der Ausgangsverbindungen</u>	8
2.1. 1,2,5,6-Diaceton-D-mannit <u>7</u>	8
2.2. (R)-2,3-Di-O-Isopropylidenglycerinaldehyd <u>8</u> ..	8
2.3. Phosphonium-Ylide	9
2.4. Phosphonsäureester	10
3. <u>Synthese chiraler Acrylsäureester</u>	11
3.1. Wittig-Reaktion an <u>8</u>	11
3.2. Horner-Reaktion an <u>8</u>	18
3.3. Hydrierung von <u>9a</u>	20
3.3.1. Hydrierung von <u>9a</u> mit H ₂ /Pd/C	20
3.3.2. Hydrierung von <u>9a</u> mit Diimin	20
4. <u>Umcyclisierungen von <u>10a</u> und <u>10b</u> zum Butenolid <u>25</u></u> ..	21
5. <u>Einige Literatursynthesen von (1R ,3R)-Chrysan-</u> <u>themumsäure</u>	25
5.1. Einleitung	25
5.1.1. Pflanzenschutz	25
5.1.2. Pyrethroidsäuren	25
5.1.3. Racematspaltungen	29



5.2.	Enantiokontrollierte Synthesen	31
5.2.1.	Pyrethroidsäuren aus optisch aktiven Natur- stoffen (Ex-Chiral-Pool-Synthesen)	31
5.2.1.1.	aus (+)-3-Caren	32
5.2.1.2.	aus (2S)-(+)-Pantolacton	33
5.2.2.	Chirale Pyrethroidsäuren durch enantioselek- tive Additionen	35
5.2.2.1.	Diazoessigester-Addition	35
5.2.2.2.	Diazopropan-Synthese	35
5.2.2.3.	Addition von Isopropylidenphosphoran an op- tisch aktive Fumarsäureester	36
6.	<u>Diastereo- und enantioselektive Synthese von (1R ,3R)- (+)-trans-Chrysanthemumsäure aus (R)-Glycerinaldehyd- acetamid</u>	37
6.1.	Diastereoselektive Addition von Dimethylmethylen- triphenylphosphoran an chirale Acrylsäureester .	38
6.1.1.	Umesterungen von <u>66b</u> und <u>66c</u>	50
6.1.2.	Optisch reine Pyrethroid-Derivate aus <u>66a</u>	52
6.2.	Die asymmetrische Induktion bei der Addition chiraler und nicht-chiraler Carboalkoxycarbo- noide an 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)- 2-(methyl)-1-propen <u>84</u>	58
7.	<u>1,4-Additionen an <u>9/10</u> und <u>11</u></u>	70
7.1.	Die Addition von Alkoholen an <u>9/10</u>	70

7.2.	Die Addition von Cupraten an <u>9</u> und <u>11</u>	85
8.	<u>1,4-Additionen an <u>12</u>: Reaktivität versus Selektivität</u>	93
9.	<u>Stereochemie und asymmetrische Induktion bei der Diels-</u> <u>Alder-Addition von β-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-</u> <u>substituierten Acrylsäureestern an Cyclopentadien ...</u>	104
10.	<u>Diskussion der bei der asymmetrischen Induktion durch</u> <u>das 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-Strukturelement be-</u> <u>obachteten Stereoselektion: Cram versus anti-Cram ...</u>	119

Experimenteller Teil

11.	<u>Allgemeines</u>	124
11.1.	Physikalische Meßgeräte	124
11.2.	Lösungsmittel	125
11.3.	Präparative Methodik	125
11.4.	Chromatographische Verfahren	126
11.5.	Herkunft der wichtigsten Chemikalien	126
12.	<u>Synthese wichtiger Ausgangsmaterialien</u>	126
12.1.	Allgemeine Vorschrift zur Herstellung einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THF/Hexan	127

12.2.	1,2,5,6-Diaceton-D-mannit	127
12.3.	(R)-2,3-Isopropylidenglycerinaldehyd <u>8</u>	128
12.4.	Carboalkoxymethylentriphenylphosphorane <u>14</u> ...	129
12.4.1.	Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran <u>14a</u> ..	129
12.4.2.	Carboethoxymethylentriphenylphosphoran <u>14b</u> ...	130
12.4.3.	Carbo-tert.-butoxymethylentriphenylphosphoran <u>14c</u>	130
12.4.4.	Carbo-(1)-menthyloxymethylentriphenylphospho- ran <u>14d</u>	131
12.4.5.	Carbo-(d)-menthyloxymethylentriphenylphospho- ran <u>14e</u>	132
12.5.	Carboalkoxymethanphosphonsäurediethylester <u>15</u>	133
12.5.1.	Carbomethoxymethanphosphonsäurediethylester <u>15a</u>	133
12.5.2.	Carboethoxymethanphosphonsäurediethylester <u>15b</u>	133
12.5.3.	Carbo-tert.-butoxymethanphosphonsäurediethyl- ester <u>15c</u>	134
12.5.4.	1-Carbomethoxy-ethan-1-phosphonsäurediethyles- ter <u>15d</u>	134
12.6.	Isopropyltriphenylphosphoniumbromid	135
13.	<u>Synthese von β-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)- substituierten Acrylsäureestern <u>9/10</u></u>	135
13.1.	(E)- u. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)- acrylsäuremethylester <u>9a/10a</u>	135
13.2.	(E)- u. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)- acrylsäureethylester <u>9b/10b</u>	138

13.3.	(E)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acryl- säure-tert.-butylester <u>9c</u> (Horner-Synthese) ..	140
13.4.	Hydrierung von <u>9a</u>	141
14.	<u>Umcyclisierungen von 10a und 10b zum Butenolid <u>25</u> ..</u>	143
14.1.	(5R)-5-(Hydroxymethyl)-2 (5H)-furanon <u>25</u>	143
14.2.	(5R)-5-(Tetrahydropyranyloxymethyl)-2 (5H)- furanon <u>11</u>	144
14.3.	(5S)-(+)-5-(Hydroxymethyl)-γ-butyrolacton <u>27</u> .	146
14.4.	(E)-3-(1',2'-Ethandiol-1'-yl)-acrylsäure- ethylester (E)- <u>24b</u>	146
15.	<u>(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan- 1-carbonsäureester (Chrysanthemumsäureester)</u>	147
15.1.	(1R ,3R)- bzw. (1S ,3S)-2,2-Dimethyl-3-(2,2- dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropancarbon- säuremethylester <u>66b</u> bzw. <u>67b</u>	147
15.2.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-di- oxolan-4-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester <u>66c</u>	158
15.3.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-di- oxolan-4-yl)-cyclopropancarbonsäure-tert.-bu- tylester <u>66d</u>	163
15.4.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(formyl)-cyclopropan- 1-carbonsäure <u>59a</u> (Caronaldehydsäure)	167
15.5.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-cyclopropan-1,3-dicar- bonsäure <u>78</u> (Caronsäure)	167

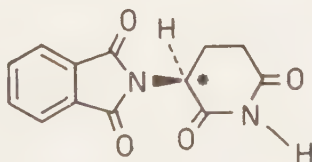
15.6.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-cyclopropan-1,3-dicarbonsäuremethylester <u>63</u> (Caronsäuredimethylester)	168
15.7.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-1-(hydroxymethyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan <u>79</u>	169
15.8.	(1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-1-carbonsäure <u>45a</u> (Chrysanthemumsäure)	170
15.9.	(1R ,3R)-trans-2,2-Dimethyl-3-(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)-cyclopropan-1-carbonsäure oder d-trans-seq.-trans-Pyrethrumcarbonsäure (1R ,3R) <u>77</u>	171
15.10.	Veresterung von <u>66a</u> unter Verwendung von Thionylchlorid, Pyridin und einem Alkohol	172
15.11.	Umesterungen von <u>66b</u> und <u>66c</u> mit Natrium- bzw. Kaliumalkoholaten	173
16.	<u>Die Addition von chiralen und nicht-chiralen Carboalkoxycarbenoiden an 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methyl)-1-propen <u>84</u></u>	175
16.1.	Herstellung der verwendeten Diazoessigsäureester	175
16.2.	1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methyl)-1-propen <u>84</u>	179
16.3.	Die Addition von Diazoessigsäuremethylester <u>83a</u> an <u>84</u>	180

16.4.	Die Addition von Diazoessigsäureethylester <u>83b</u> an <u>84</u>	182
16.5.	Die Addition von Diazoessigsäure-tert.-butyles- ter <u>83c</u> an <u>84</u>	184
16.6.	Die Addition von Diazoessigsäure-(1)-menthyles- ter <u>83d</u> an <u>84</u>	186
16.7.	Die Addition von Diazoessigsäure-(d)-menthyles- ter <u>83e</u> an <u>84</u>	187
17.	<u>Michaeladditionen an <u>9/10</u></u>	189
17.1.	(3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan- 4-yl)-3-(methoxy)-propionsäuremethylester <u>97/98a</u>	189
17.2.	(3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan- 4-yl)-3-(ethoxy)-propionsäureethylester <u>97/98b</u>	191
17.3.	(3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan- 4-yl)-3-(benzyloxy)-propionsäurebenzylester <u>97/98c</u>	193
17.4.	Umesterungen von <u>97/98a,b</u> und <u>10a</u>	196
17.5.	Umcyclisierungen von <u>97/98a,b</u> u. <u>c</u> zu γ -Butyro- lactonen <u>93/94</u>	203
17.6.	(3S)- bzw. (3R)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan- 4-yl)-heptansäureethylester <u>101/102</u>	211
17.7.	Umcyclisierung von <u>101/102</u> zu γ -Butyrolactonen	214
18.	<u>Michaeladditionen an <u>11</u></u>	218
18.1.	(4S ,5R)-4-(n-Butyl)-5-(tetrahydropyranyloxy- methyl)-2-oxolanon <u>107a</u>	218

18.2.	(4S ,5R)-4-(n-Butyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon <u>103a</u>	220
18.3.	(4R ,5R)-4-(Phenyl)-5-(tetrahydropyranyl-oxymethyl)-2-oxolanon <u>107b</u>	221
18.4.	(4R ,5R)-4-(Phenyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon <u>103b</u>	222
18.5.	(4S ,5R)-4-(Methyl)-5-(tetrahydropyranyl-oxymethyl)-2-oxolanon <u>107c</u>	223
18.6.	(4S ,5R)-4-(Methyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon <u>103c</u>	224
19.	<u>Synthese von 12, 119 und 126</u>	224
20.	<u>Michaeladditionen an 12</u>	232
21.	<u>DIELS-ALDER-Addition von 10a an Cyclopentadien</u>	242
22.	<u>DIELS-ALDER-Addition von 9a an Cyclopentadien</u>	251
23.	<u>DIELS-ALDER-Addition von 10b an Cyclopentadien</u>	257
	Zusammenfassung	259
	Literaturverzeichnis	263

1. Einleitung und Problemstellung

Von den vielen totalsynthetisch hergestellten Pharmawirkstoffen, die mindestens ein Asymmetriezentrum enthalten, werden bisher nur ca. 20 % in konfiguratив einheitlicher Form verwendet¹. Dies ist umso bedauerlicher, als der "Fall Contergan"² gezeigt hat, daß die Herstellung und Applikation enantiomerenreiner Wirkstoffe keine Forderung von Perfektionisten ist: beide Enantiomere wirken als Schlafmittel, aber nur das (S)-(-)-Thalidomid 1 zeigte im Tierversuch bei intraperitonealer Applikation teratogene Wirkungen, während das (R)-(+)-Thalidomid ent-1 selbst bei höchster Dosierung keine Mißbildung auslöste³.



(S)-1

Durch chemische Synthese sind enantiomerenreine Verbindungen auf drei verschiedenen Wegen zugänglich:

1.) Die Racematspaltung. Dieses Verfahren gilt jedoch in der heutigen Zeit meist nicht mehr als ökonomisch, da man, nach einer vielleicht mehrstufigen Synthese, zwangsläufig 50 % des mühsam gewonnenen Produktes verliert.

2.) Bei der "ex-chiral-pool"-Synthese wird versucht, einem enantiomerenreinen Naturstoff entnommene optisch aktive Zentren

möglichst unverändert in das gewünschte Zielmolekül einzubauen. Es genügt also nicht, daß der Naturstoff wohlfeil zu haben ist, er muß sich auch in eine zur Zielverbindung führende Synthesekonzeption einfügen lassen.

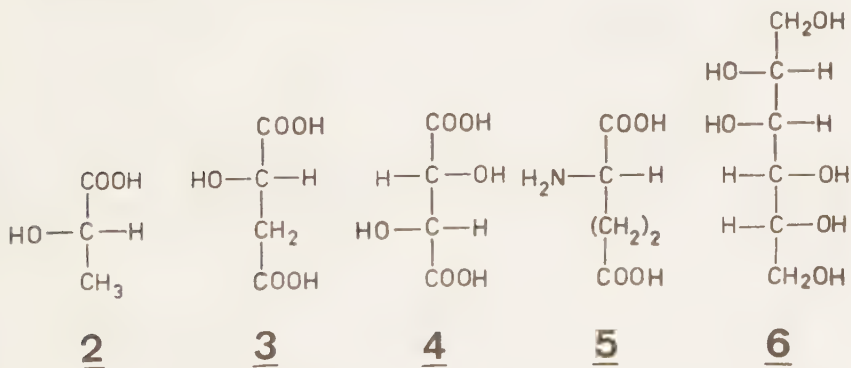
3.) Der allgemeinste Weg zu enantiomerenreinen Verbindungen dürfte jedoch die kinetische Stereoselektion sein, die einen asymmetrischen Syntheseschritt enthält. Ein am Übergangszustand der Reaktion beteiligter asymmetrischer Induktor (Lösungsmittel, Katalysator oder Bestandteil des Eduktes), der natürlich dem "chiral-pool" entnommen wird, wirkt sich steuernd auf die Umwandlung prochiraler Zentren in neue Chiralitätszentren aus: statt zweier enantiomorpher, energiegelicher Übergangszustände konkurrieren jetzt zwei diastereomorphe Übergangszustände verschiedener freier Energie $\Delta G^\ddagger$ um das Edukt. Als Maß für die Selektion ist die Differenz der freien Energie beider diastereomorpher Übergangszustände ausschlaggebend. Um bei 25°C einen Diastereomerenüberschuß (de) von 92 %, d.h. ein Diastereomerenverhältnis von 96 : 4, zu erreichen braucht diese Energiedifferenz nur 1.5 kcal/mol zu betragen⁴.

Durch die Wahl geeigneter Induktoren und Reaktionsbedingungen versucht man

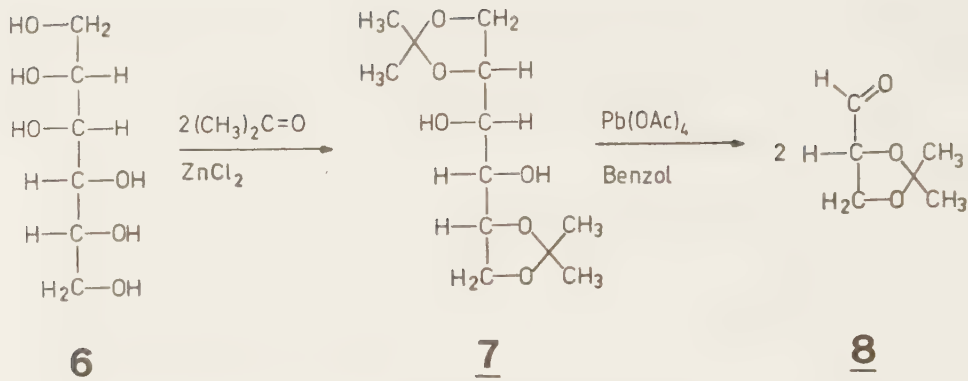
- die gewünschte Konfiguration zu bevorzugen und
- die Energiedifferenz zugunsten des gewünschten Stereoisomeren so zu vergrößern, daß der Diastereomerenüberschuß möglichst groß wird, im Idealfall ausschließlich ein Diastereomer entsteht.

Damit es sich um eine asymmetrische Synthese im Sinne der Definition handelt, muß das steuernde Hilfszentrum im Verlaufe der Synthese entfernt werden, sonst spricht man von einer "ex-chiral-pool"-Synthese im Sinne von 2.

Als chirale Bausteine stehen dem Chemiker eine Vielzahl enantiomerenreiner Naturstoffe zur Verfügung wie (S)-Milchsäure 2, (S)-Äpfelsäure 3, (2R,3R)-Weinsäure 4, (S)-Glutaminsäure 5 und Monosaccharid-Derivate wie z.B. D-Mannit 6, die zu den billigsten enantiomerenreinen Verbindungen zählen. Diese chiralen Naturstoffe hat man unter dem Begriff des "chiral-pool" zusammengefaßt⁵.

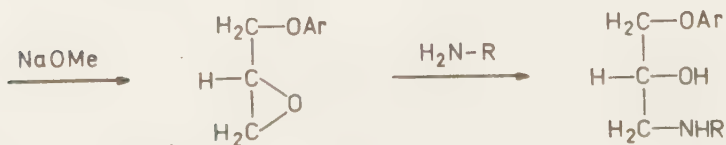
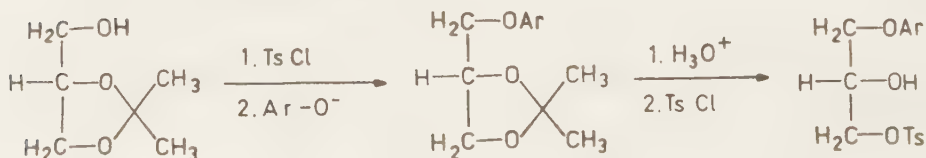


In der vorliegenden Arbeit wurde das wohlfeile (kg-Preis: 32.00 DM) D-Mannit 6 als chirales Startmaterial verwendet, das sich über Di-Acetonierung und Glykolspaltung in den 2,3-Di-O-Isopropylidenglycerinaldehyd (R)-8 überführen läßt. (S)-8 kann nach Baker aus L-Arabinose gewonnen werden⁶.

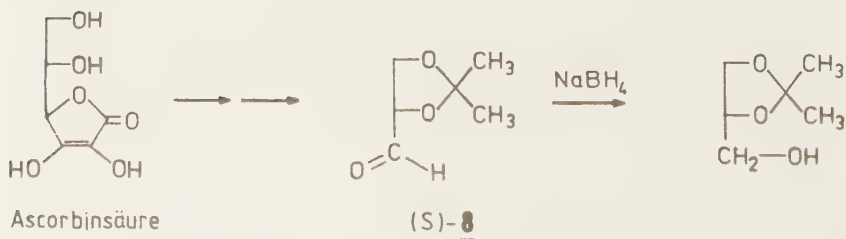


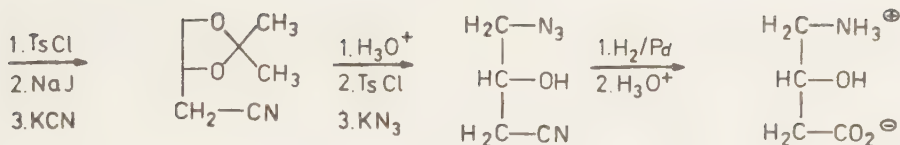
Somit standen (R)- und (S)-8 zur Verfügung und dienten in einer Reihe von "ex-chiral-pool"-Synthesen als Startmaterial; wie vier Beispiele zeigen mögen:

a) Aryloxypropanolamine⁷



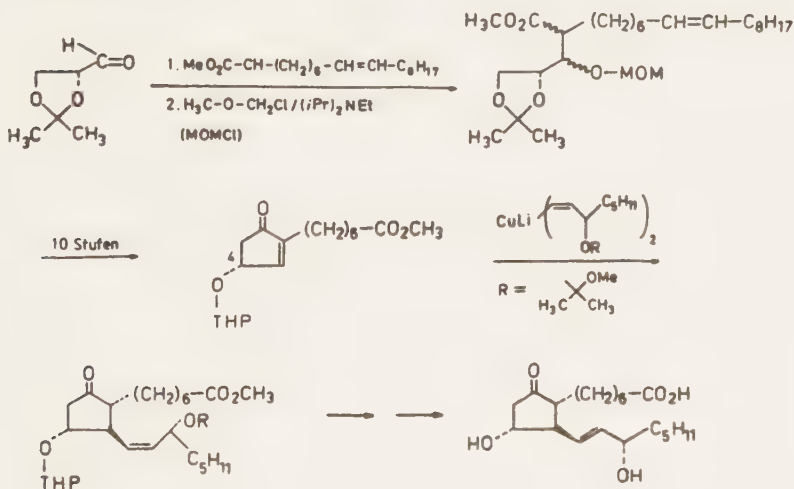
b) GABOB⁸



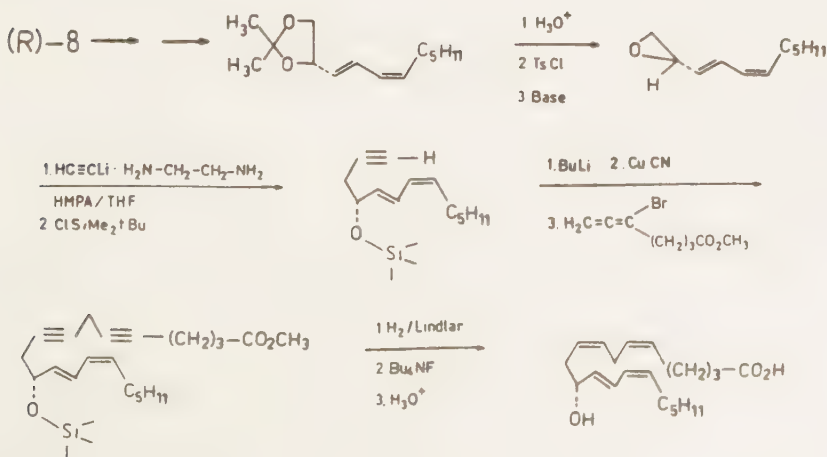


GABOB

c) Prostaglandin E₁⁹



d) (11R)-HETE¹⁰



Die steuernde Wirkung der 2,3-Isopropylideneinheit bei Additionen auf das prochirale C-1 wurde hingegen erst in jüngerer Zeit untersucht (Abb. 1).

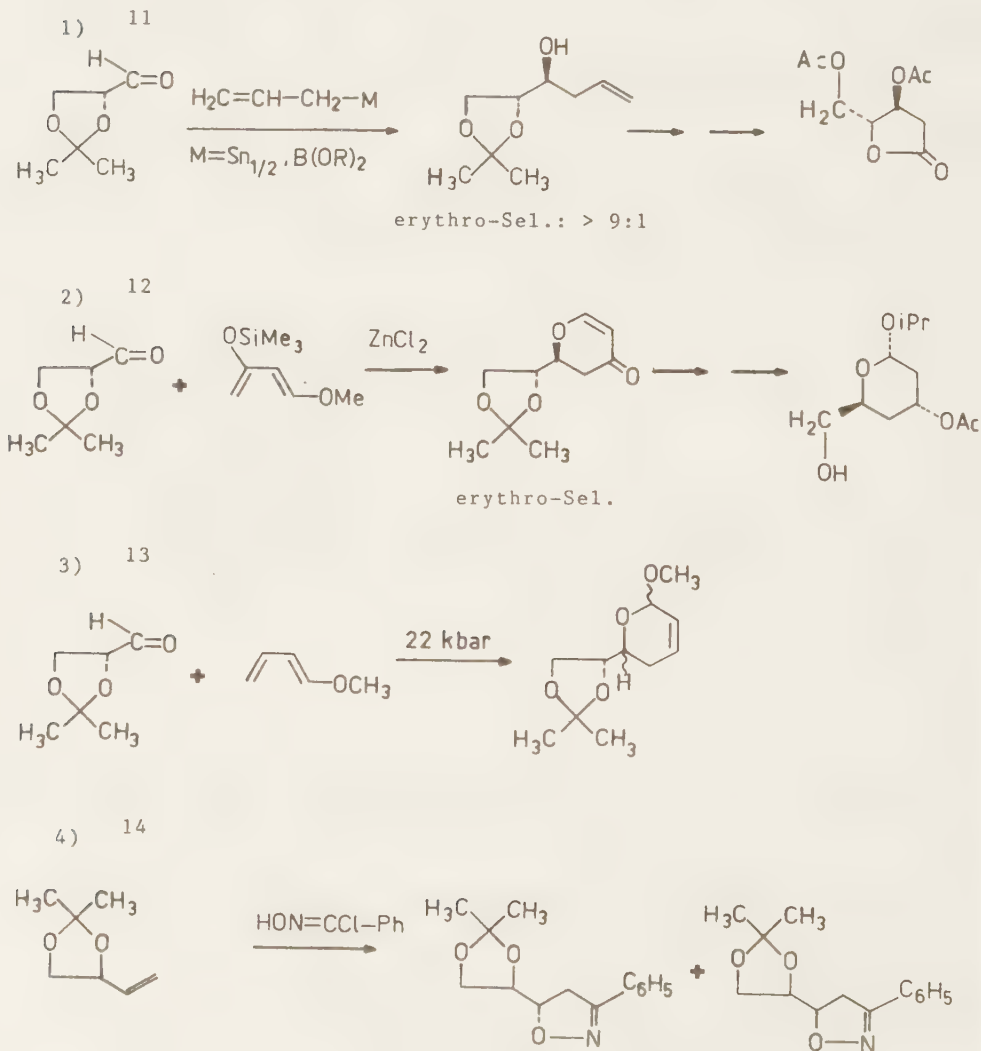
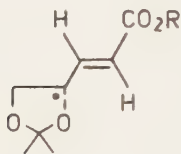


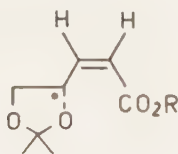
Abb. 1 Monosaccharid- und Isoxazolin-synthesen aus (R)-8

In der Mehrzahl der Fälle entsteht bei CC-Verknüpfungen das erythro-Produkt.

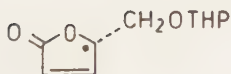
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der diastereofacialen Selektivität von Additionen an folgende von (R)-8 abgeleitete Olefinderivate:



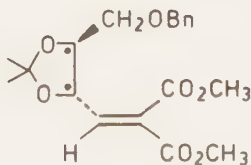
9



10



11



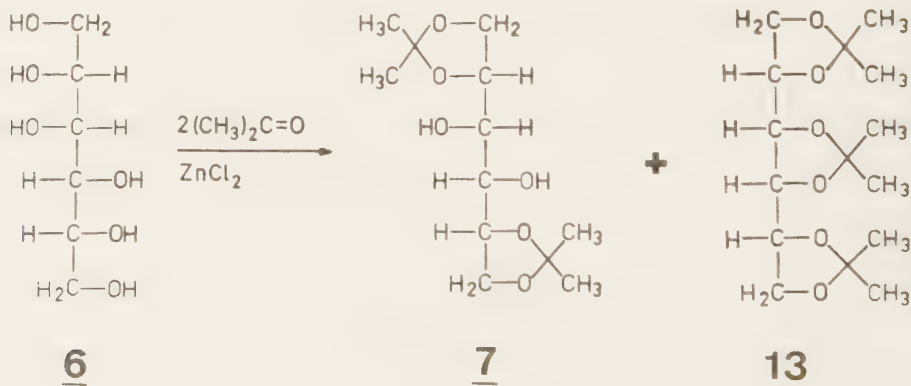
12

Im Falle von 9/10 wurden die Additionen von H₂, Phosphoryliden, Cyclopentadien, Cupraten, Alkoholaten und Diazoessigestern untersucht. 11 diente zum Studium der Addition von Cupraten. Bei 12 wurde die Addition von Alkoholaten und Cupraten untersucht.

2. Synthese der Ausgangsverbindungen

2.1. 1,2,5,6-Diaceton-D-mannit 7

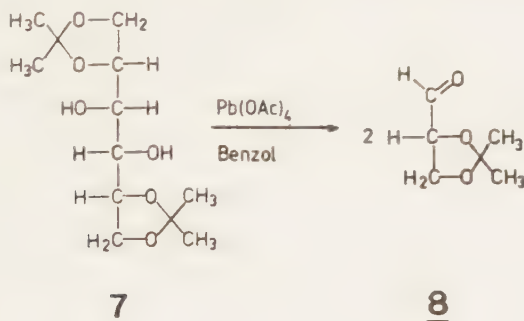
Im D-Mannit lassen sich durch Reaktion mit Aceton und wasserfreiem Zinkchlorid, einer schwachen Lewis-Säure, bevorzugt die 1,2- bzw. 5,6-ständigen Hydroxylgruppen ins Isopropylidenketal überführen¹⁵. Das auf diese Weise hergestellte 1,2,5,6-Diaceton-D-mannit 7 enthält ca. 20 % 1,2,3,4,5,6-Triacetonmannit 13. Die kontinuierliche Extraktion von 7 und 13 mit hochsiedendem Petrolether ermöglichte jedoch eine problemlose Trennung, da 13 im Solvens gelöst blieb, während 7 in Form farbloser Nadeln auskristallisierte.



2.2. (R)-2,3-Di-O-Isopropylidenglycerinaldehyd 8

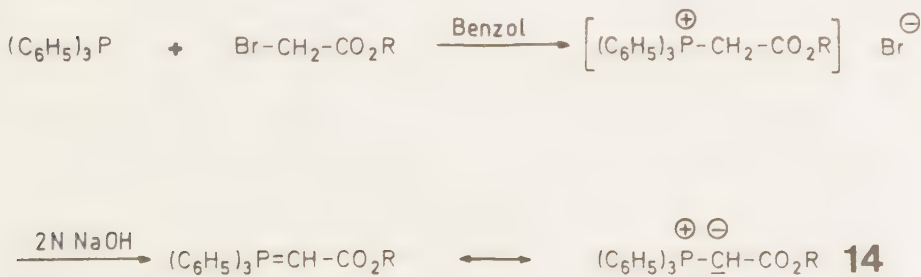
Die Criegee-Spaltung von 7 liefert zwei Moleküle 8¹⁵. 8 neigt sehr zur Racemisierung und Polymerisation, die hauptsächlich auf die stöchiometrisch mit entstehende Essigsäure zurückzu-

gehen scheint. Deshalb wurde die Essigsäure nebst Polymerisat durch Reaktion mit fein pulverisiertem wasserfreien Kaliumcarbonat in Benzol entfernt und das nach Abdestillieren des Solvens erhaltene Material ohne Reinigung umgesetzt.



2.3. Phosponium-Ylide

Zur Darstellung der in dieser Arbeit verwendeten Phosphorane wurden die aus α -Bromessigsäureester und Triphenylphosphin erhaltenen Phosponium-Salze mit wäßriger Natronlauge deprotoniert¹⁶. Alle Phosponium-Ylide sind kristallin und bei Raumtemperatur stabil.



Der Beweis für die Ylid-Struktur in 14a, b, c, d u. e wird in den

^1H -NMR-Spektren durch die drastische Hochfeldverschiebung des 2-H, bedingt durch eine verstärkte Abschirmung im Vergleich zu olefinisch gebundenen Wasserstoffatomen, erbracht (Tab. 1).

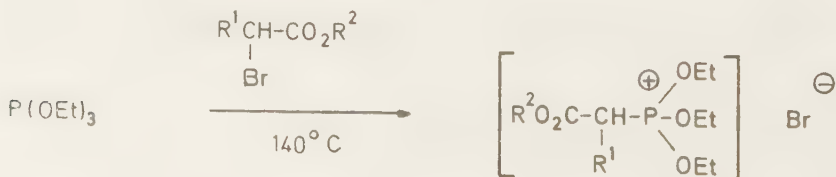
Tab. 1 Chemische Verschiebung des 2-H in Phosphonium-Yliden gemessen in CDCl_3

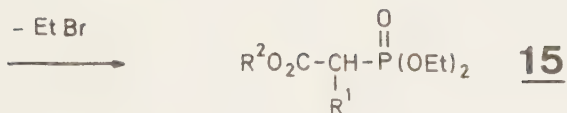


14	R	(2-H)	Ausb. %
a	CH_3	2.86	81
b	CH_2CH_3	2.90	79
c	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	2.70	68
d	(-)-Menthyl	3.00	83
e	(+)-Menthyl	3.00	78

2.4. Phosphonsäureester

Die Synthese von Phosphonsäureestern erfolgt grundsätzlich durch die "Michaelis-Arbusow"-Reaktion. Dabei werden Phosphorigsäuretrialkylester mit Alkylhalogeniden bei 140°C bis zur beendeten Alkylhalogenidabspaltung erhitzt¹⁷.





Tab. 2 Nach "Michaelis-Arbusow" dargestellte Phosphonsäure-
ester

15	R ¹	R ²	Ausb. %
a	H	CH ₃	70
b	H	CH ₂ CH ₃	72
c	H	C(CH ₃) ₃	69
d	CH ₃	CH ₃	70

3. Synthese chiraler Acrylsäureester

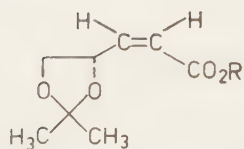
3.1. Wittig-Reaktion an 8

Versetzt man 8 in Methylenchlorid mit 1.2 Moläquiv. 14a, so isoliert man ein stark an 9a angereichertes Gemisch der (E)/(Z)-isomeren Acrylester 9/10a. Deren Konfigurationszuordnung geht klar aus den ¹H-NMR-Spektren (Tab. 3) hervor.

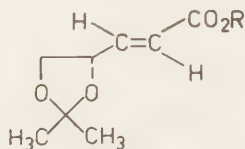
Die Signale bei δ = 6.10 u. 6.95 ppm (J = 16.0 Hz) müssen 9a zu-

geordnet werden, während die Resonanzen bei $\delta = 5.85$ u. 6.41 ppm ($J = 11.5$ Hz) zum (Z)-Ester 10a gehören. Zusätzlich findet man beim cis-Isomeren 10a eine zuverlässige Unterscheidungsmöglichkeit durch die beträchtliche Tieffeldverschiebung des 4-H, bedingt durch die Anisotropie der Carbonylgruppe in der Estereinheit. 9a und 10a lassen sich durch präparative Säulenchromatographie an Silicagel ohne Schwierigkeiten trennen und stehen im Grammaßstab zur Verfügung (Abb. 2 u. 3).

Tab. 3 Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten des 2-H, 3-H u. 4-H in 9/10^a



Z



E

R	E	Z
CH ₃	9a	10a
CH ₂ CH ₃	9b	10b

Nr.	R	(2-H)	(3-H)	(4-H)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{2,4}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)
9a	CH ₃	6.10	6.95	4.71	16.0	1.5	5.5
10a	CH ₃	5.85	6.41	5.50	11.5	1.5	6.5
9b	CH ₂ CH ₃	6.09	6.91	4.67	16.0	1.5	5.5
10b	CH ₂ CH ₃	5.81	6.35	5.47	11.5	1.5	6.5

^a gemessen in CDCl₃

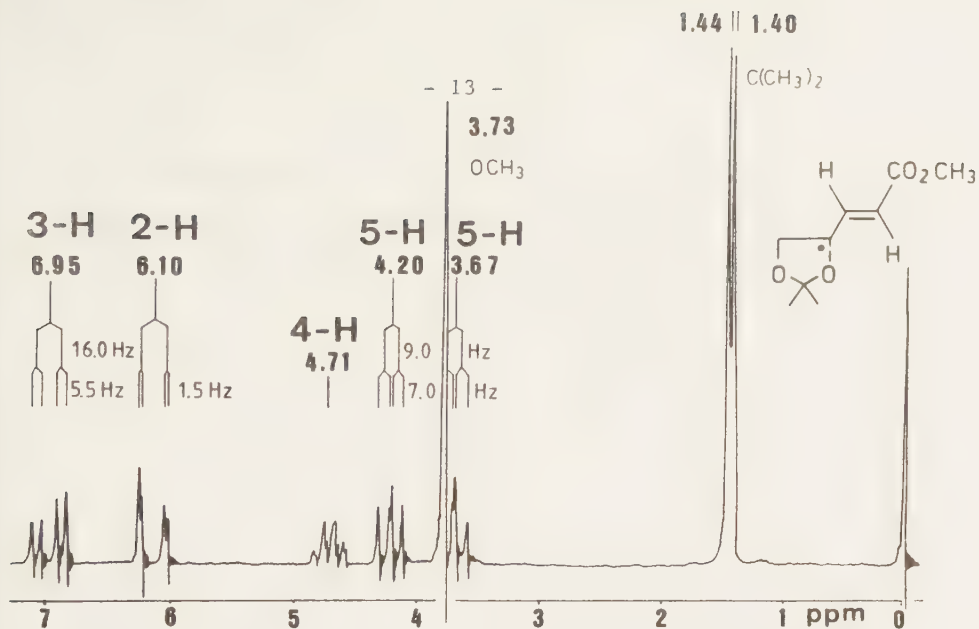


Abb. 2 ^1H -NMR-Spektrum von 9a bei 80 MHz in CDCl_3 mit TMS
als internem Standard gemessen

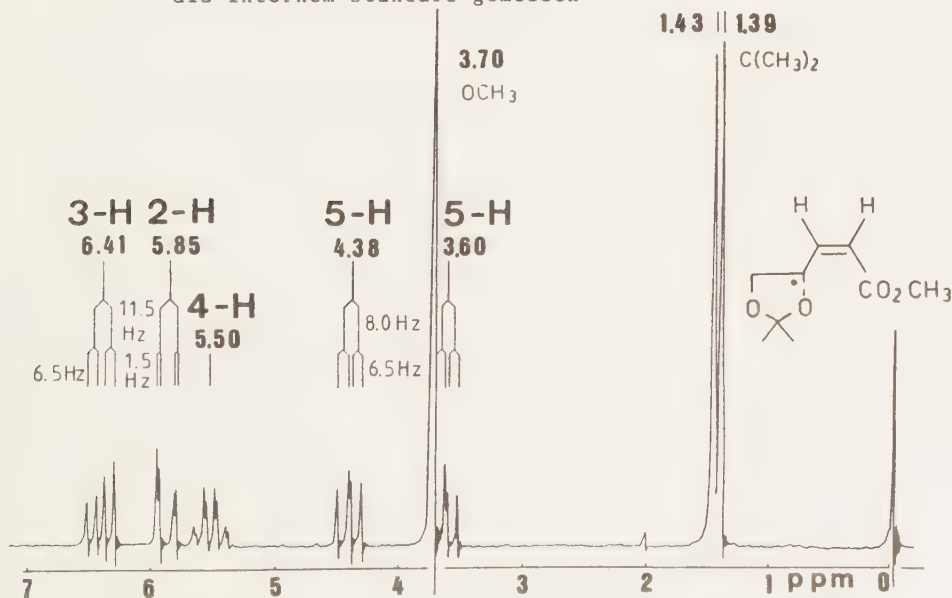


Abb. 3 ^1H -NMR-Spektrum von 10a bei 80 MHz in CDCl_3 mit TMS
als internem Standard gemessen

Die Wittig-Reaktion erwies sich als sehr stark vom Medium abhängig. Führt man die Umsetzung von 8 mit 14a in Methylenchlorid unter Zusatz katalytischer Mengen Essigsäure durch, so erhält man 9/10a im Mengenverhältnis > 94 : 6. Eine naheliegende Variation des Katalysators war nur bei Verwendung von Ameisen- oder Propionsäure von Erfolg gekrönt, wo man dieselbe (E)/(Z)-Isomerenverteilung wie bei der Essigsäure beobachten konnte. Hexansäure zeigte dagegen keine nennenswerte Steuerung zugunsten von 9a. Arbeitete man hingegen in Methanol unter Säureaustausch kehrte sich das Isomerenverhältnis nahezu um (9a:10a = 12:88). In Methylenchlorid verlief die Reaktion völlig unselektiv. Die aussagekräftigsten Experimente sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tab. 4 (E)/(Z)-Isomerenverhältnisse 9/10 bei der Addition von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$ an 8

Exp. Nr.	Solvens	R	Katalysator ^a	Mol-Äquiv. ^b	Temp. (°C)	Reakt.-zeit (min.)	Produkte	Verh. E : Z ^c
1	CH_2Cl_2	CH_3	-	-	22	720	9a/10a	50:50
2	"	CH_3	HCOOH	0.1	22	720	"	94: 6
3	"	CH_3	HCOOH	0.1	0	720	"	96: 4
4	"	CH_3	HCOOH	0.5	22	720	"	94: 6
5	"	CH_3	CH_3COOH	0.1	22	720	"	94: 6
6	"	CH_3	CH_3COOH	0.1	0	720	"	96: 4

Fortsetzung Tab. 4

7	CH ₂ Cl ₂	CH ₃	CH ₃ COOH	0.5	22	720	"	94: 6
8	"	CH ₃	A	0.1	22	720	"	94: 6
9	"	CH ₃	A	0.1	0	720	"	96: 4
10	"	CH ₃	A	0.5	22	720	"	94: 6
11	"	CH ₃	B	0.1	22	720	"	60:40
12	"	CH ₃	B	0.1	0	720	"	60:40
13	"	CH ₃	B	0.5	22	720	"	60:40
14	CH ₃ OH	CH ₃	-	-	0	30	"	12:88
15	CH ₂ Cl ₂	CH ₂ CH ₃	-	-	22	720	9b/10b	69:31
16	"	CH ₂ CH ₃	HCOOH	0.1	22	720	"	94: 6
17	"	CH ₂ CH ₃	HCOOH	0.1	0	720	"	96: 4
18	"	CH ₂ CH ₃	CH ₃ COOH	0.1	22	720	"	94: 6
19	"	CH ₂ CH ₃	CH ₃ COOH	0.1	0	720	"	96: 4
20	"	CH ₂ CH ₃	A	0.1	22	720	"	94: 6
21	"	CH ₂ CH ₃	A	0.1	0	720	"	96: 4
22	"	CH ₂ CH ₃	B	0.1	0	720	"	70:30
23	CH ₃ OH	CH ₂ CH ₃	-	-	0	30	"	15:85

^a A = CH₃CH₂COOH, B = CH₃(CH₂)₄COOH

^b vom Katalysator bezogen auf 8

^c bestimmt durch ¹H-NMR bei 9/10a Vinyl-H bei δ = 6.95 (9a)/6.41 (10a) in CDCl₃, TMS; bei 9/10b Vinyl-H bei δ = 6.91 (9b)/6.35 (10b) in CDCl₃, TMS; Ausbeute an 9 + 10 stets > 91 %, Umsatz stets 100 %

Die Interpretation dieser Befunde stützt sich auf die Zweistufigkeit der Wittig-Reaktion. Zuerst erfolgt der nukleophile Angriff des Ylids auf den Carbonyl-Kohlenstoff unter Bildung eines Oxaphosphetans. Dieses spaltet im zweiten Reaktionsschritt durch cis-Eliminierung Triphenylphosphinoxid ab und es entsteht das Olefin im (E)/(Z)-Gemisch.

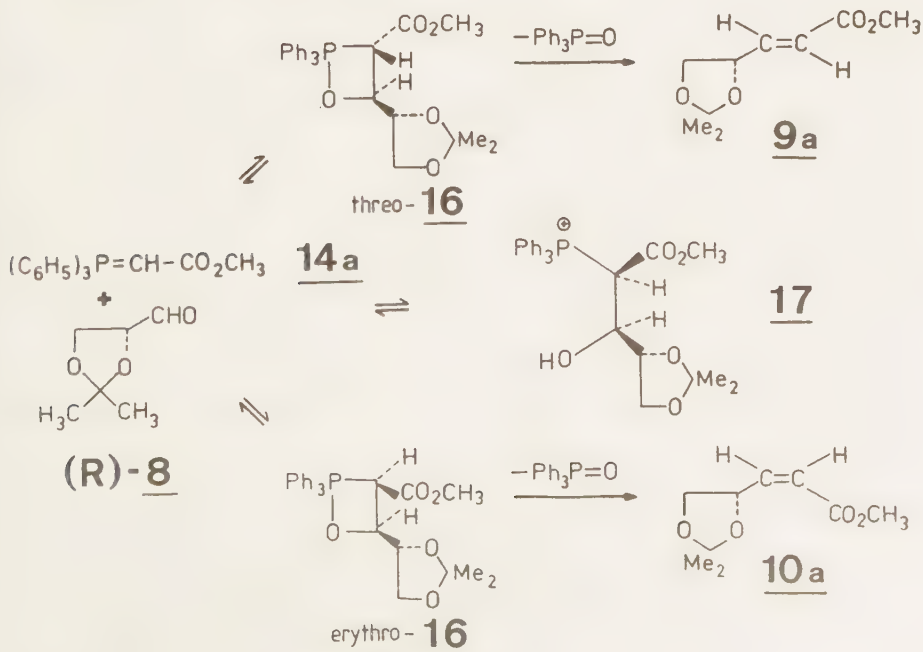
Prinzipiell kann bei einer Wittig-Synthese entweder der erste oder der zweite Reaktionsschritt geschwindigkeitsbestimmend sein. Da die Geschwindigkeit des ersten Schrittes in erster Linie durch die Nukleophilie des anionischen Zentrums im Phosphinalkylen bestimmt ist, reagieren mesomeriestabilisierte Phosphorane, die wie das Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran stabilisierende Gruppen am Methylenkohlenstoff enthalten, nur noch langsam mit Carbonylverbindungen. Umgekehrt fördern alle Faktoren, welche die Elektronendichte am Methylenkohlenstoff erhöhen, die Betainbildung. Der Zerfall des Betains wird durch Substituenten verlangsamt, welche die Elektronendichte am Phosphoniumzentrum erhöhen und damit die Übernahme des β -ständigen Sauerstoffatoms erschweren.

Diesen Kriterien zufolge ist bei der durchgeführten Reaktion der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend: das Oxaphosphetan bildet sich nur sehr langsam und zerfällt dann sehr rasch in Triphenylphosphinoxid und die β -substituierten Acrylsäureester 9 bzw. 10.

Bei der zugesetzten Carbonsäure spielt die Acidität eine entscheidende Rolle, denn nur die stärkeren aliphatischen Carbonsäuren wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure

können einen steuernden Effekt zugunsten der Bildung von 9 auslösen. O^- -Protonierung von erythro- bzw. threo-16 führt zu 17, in dem die Eliminierung von Triphenylphosphinoxid blockiert wird. So findet vermutlich über Redissoziation zu 8 und 14a eine Äquilibrierung von threo/erythro-16 statt, wobei das stabilere threo-Isomere überwiegt und deshalb vorwiegend 9a entsteht (Schema 1). In Methanol ohne Säurezusatz entsteht vermutlich wie allgemein in Wittig-Reaktionen bevorzugt erythro-16, das ohne Rückreaktion zu 10a zerfällt. Die ungehinderte Eliminierung von Triphenylphosphinoxid kommt auch, anders als im säurekatalysierten Fall, in der kürzeren Reaktionszeit der Umsetzung (30 Minuten) zum Ausdruck.

Schema 1



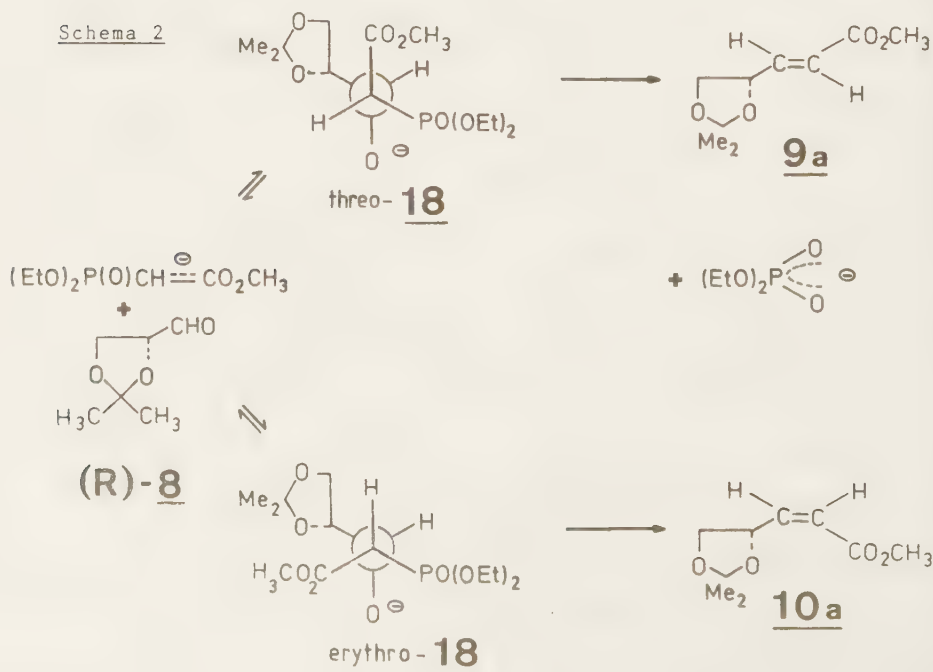
3.2. Horner-Reaktion an 8

Die Horner-Variante bietet gegenüber der konventionellen Wittig-Reaktion folgende Vorteile:

- 1.) Die PO-stabilisierten Carbanionen sind stärkere Nukleophile als die Phosphorylide.
- 2.) Das entstehende Natrium-Diethylphosphat ist wasserlöslich und daher problemlos vom entstehenden Olefin abzutrennen.
- 3.) Mit D-Glycerinaldehydacetoneid entsteht ausschließlich das trans-bzw. das (E)-Produkt.

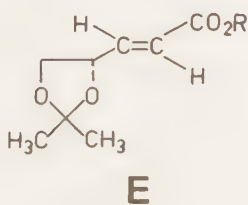
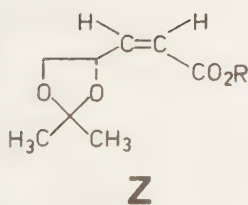
Hier wird generell die Reversibilität des aldoladditionsanalogen Primärschrittes zu 18 postuliert (Schema 2). Die geschwin-

Schema 2



digkeitsbestimmende Eliminierung bevorzugt auf der Stufe von 18 die günstigere Reaktivkonformation. Da diese die syn-Stellung von O^- und $-P(O)(OEt)_2$ bedingt, zerfällt threo-18 rascher als erythro-18, in dem Ester und Acetonidring ekliptisch stehen (Schema 2). Zudem wird im Übergangszustand des threo-Betains die entstehende Doppelbindung durch Konjugation mit der Ester-einheit stabilisiert, wogegen eine derartige Stabilisierung im Übergangszustand des erythro-Betains nicht möglich ist, da die Ester-Funktion durch den Acetonidsubstituenten aus der Koplanarität mit der entstehenden Doppelbindung gedrängt wird (Tab. 5).

Tab. 5 (E)/(Z)-Isomerenverhältnisse 9/10 bei der Addition von $((EtO)_2P(O)\underline{CH}-CO_2R)^- Na^+$ an 8, Ausbeute stets >91 %



R	E	Z
CH ₃	9a	10a
CH ₂ CH ₃	9b	10b
C(CH ₃) ₃	9c	10c

Exp. Nr.	Sol- vens ^a	R	Temp. (°C)	Reakt.- zeit (min.)	Pro- dukte	Verhältnis E : Z ^b
1	1,2-DME	CH ₃	22/85	60/30	9a/10a	98 : 2
2	"	CH ₂ CH ₃	22/85	60/30	9b/10b	98 : 2
3	"	C(CH ₃) ₃	22/85	60/45	9c/10c	98 : 2

^a 1,2-DME = 1,2-Dimethoxyethan (Glyme)

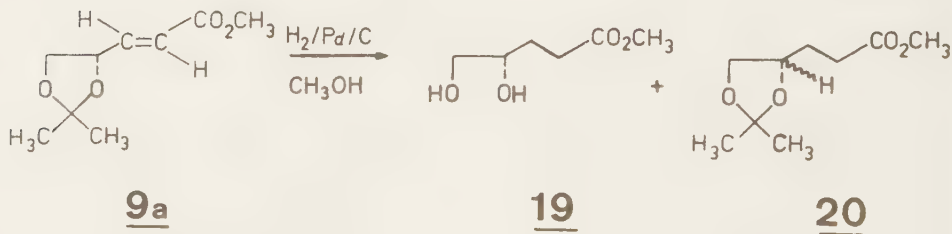
^b bestimmt durch ¹H-NMR bei 9a, b u. c, zusätzlich bei 9a, b durch Vergleich von $(\alpha)_D^{22}$ mit den bei 3.1. erhaltenen Daten

3.3. Hydrierung von 9a

Im Hinblick auf die Verwendung von 9/10 als chiral substituierte Bernsteinsäure-Äquivalente studierte ich deren Hydrierung.

3.3.1. Hydrierung von 9a mit H₂/Pd/C

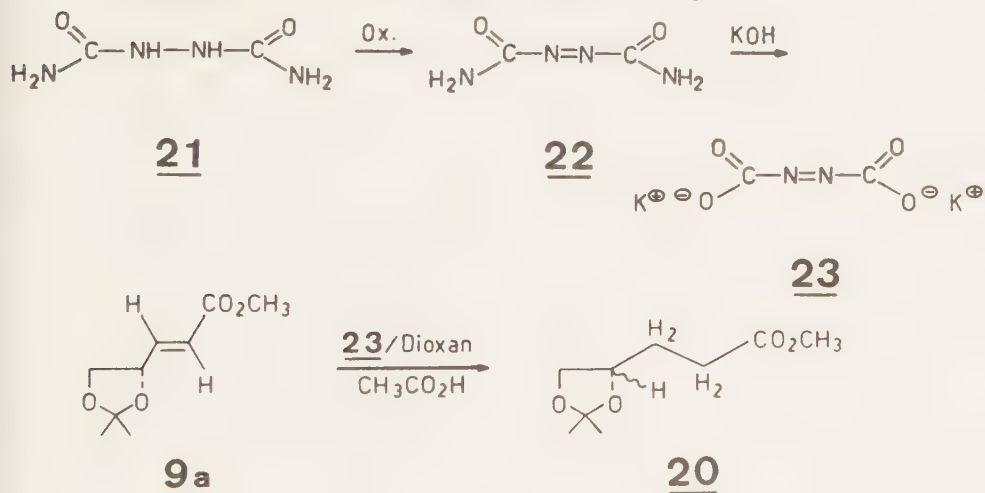
Mit Pd/C in Methanol erhielt ich (laut ¹H-NMR) ein Gemisch aus 19 und teiltracemischem 20.



3.3.2. Hydrierung von 9a mit Diimin

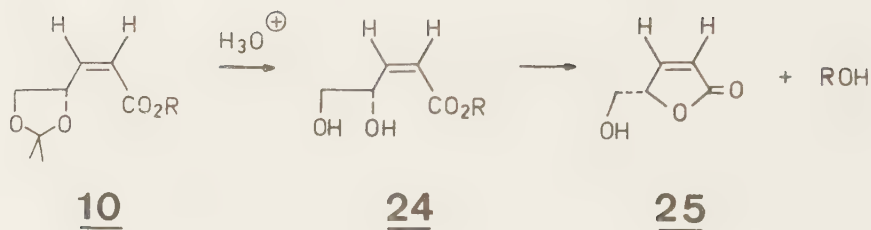
Hydrazodicarbonsäureamid 21 läßt sich durch Oxidation mit Chromschwefelsäure problemlos in das orange Azodicarbonsäureamid 22 überführen. Nachfolgende Basenbehandlung von 22 führt zum gelben Kaliumsalz der Azodicarbonsäure 23 einem potenten Diiminge-

nerator¹⁸. Der Versuch, in situ erzeugtes Diimin für die Synthese von 20 zu verwenden, liefert zwar mit 93 % Reinausbeute die gewünschte Verbindung, doch war die Reduktion zu 20 wie schon bei 3.3.1. stets von Racemisierung begleitet. Damit war 20 als chirales Templat nicht mehr verwendbar; die weiteren Untersuchungen am System 9 beschäftigen sich deshalb mit Additionsreaktionen an der elektronenarmen Doppelbindung.



4. Umcyclisierungen von 10a und 10b zum Butenolid 25

Die saure Hydrolyse der cis-Acrylsäurederivate 10a und 10b liefert nach Ketalspaltung und Eliminierung von einem Mol Methanol bzw. Ethanol das Butenolid 25¹⁹. Dessen analytische Daten stimmen mit denen für auf anderem Wege dargestellten 25¹⁹ überein. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum geht zudem das Vorliegen einer Vorzugskonformation für die Hydroxymethyl-Seitenkette hervor. Man erkennt, daß die geminalen Protonen H_A und H_B recht ähnliche Kopplungskonstanten zu H_X (J_{AX} = 3.4, J_{BX} = 4.5 Hz) aufweisen.



10	R
a	Me
b	Et

24	R
a	Me
b	Et

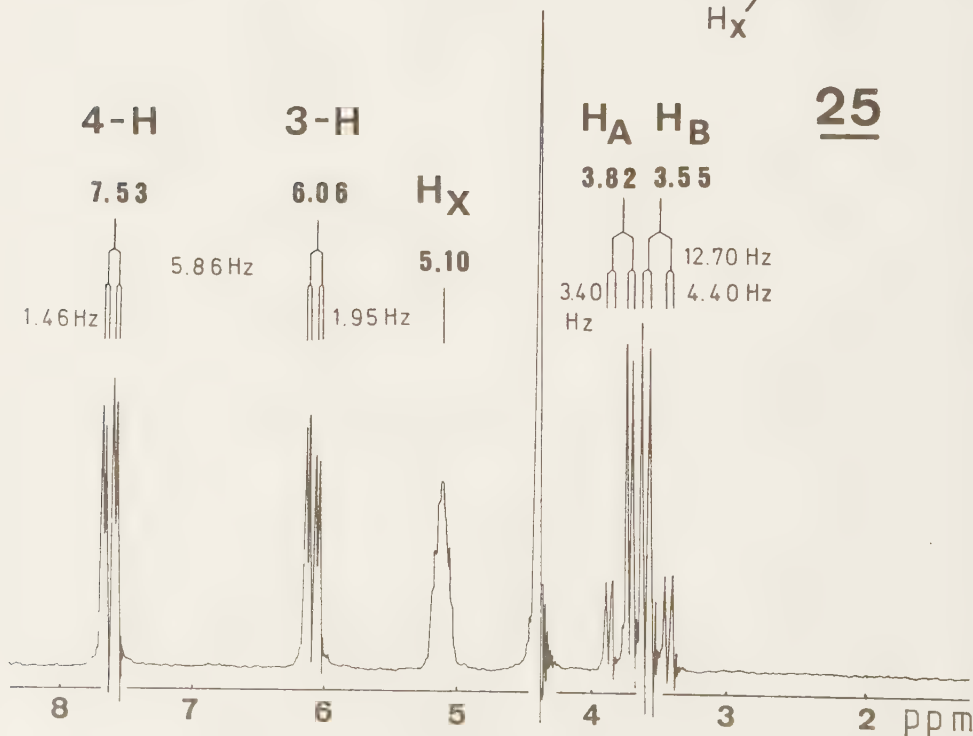
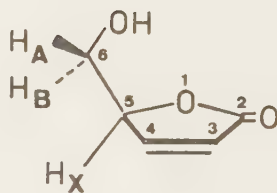
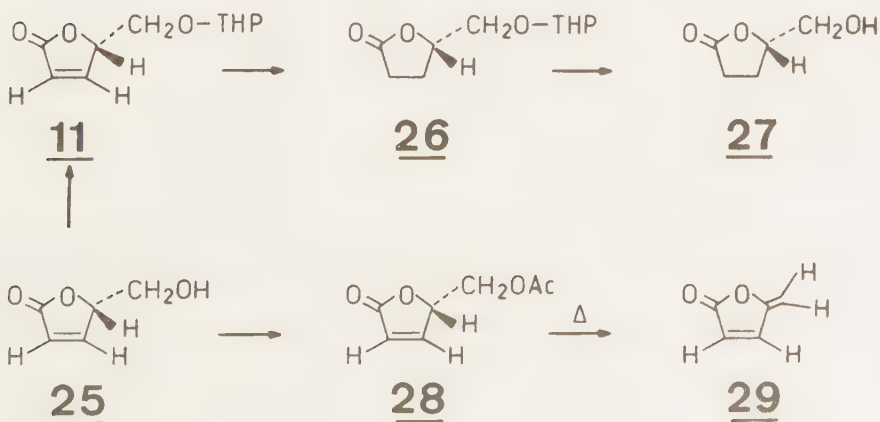


Abb. 4 1H -NMR-Spektrum von 25 bei 80 MHz in $CDCl_3$ mit TMS als internem Standard, H/D-Austausch des OH durch D_2O

Daraus ergibt sich für H_A und H_B eine syn-Stellung bezüglich H_X , was bei einem Diederwinkel von ca. 60° zu der beobachteten kleinen Kopplungskonstanten führt (Abb. 4). H_X und 6-OH stehen dann antiperiplanar, was mit einer H-Brücke von 6-OH zu 1-O erklärt werden könnte.

In 25 wurde das Chiralitätszentrum aus der ursprünglich vorhandenen Acetonid-Seitenkette in 10a bzw. 10b übernommen. Um jedoch dessen Einfluß auf die Stereoselektion bei der Addition von Organometallen an das Michael-System von 25 studieren zu können, mußte die Hydroxyl-Funktion mit einer Schutzgruppe versehen werden. Dafür schien die basenstabile Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe besonders geeignet, da sie unter schonenden Bedingungen angeheftet und entfernt werden kann. Unter dem katalytischen Einfluß von p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurde 25 mit Dihydropyran zum THP-Ether 11 umgesetzt. Dessen optische Reinheit bestimmten wir durch Hydrierung mit Pd/C in Methanol zu 26 und nachfolgender Entfernung der THP-Schutzgruppe mit



2N Schwefelsäure in Methanol. Das auf diesem Weg isolierte γ -Lacton 27 erwies sich als identisch mit dem auf andere Weise dargestellten²⁰ enantiomerenreinen Produkt. Bemerkenswerterweise verlief die Hydrierung von 11 im Gegensatz zur Hydrierung des offenkettigen Acrylesters 9a nicht unter Racemisierung des Chiralitätszentrums. Die Acetylierung von 25 mit Acetanhydrid in Pyridin zu 28 führte nicht zu einer geeigneten Schutzgruppe. Beim Versuch, 28 durch Destillation zu reinigen, wurde unter Eliminierung von Essigsäure und damit verbundener Zerstörung des Chiralitätszentrums zu 40 % Protoanemonin 29 isoliert, dessen ^1H -NMR-Spektrum abgebildet ist (Abb. 5)²¹.

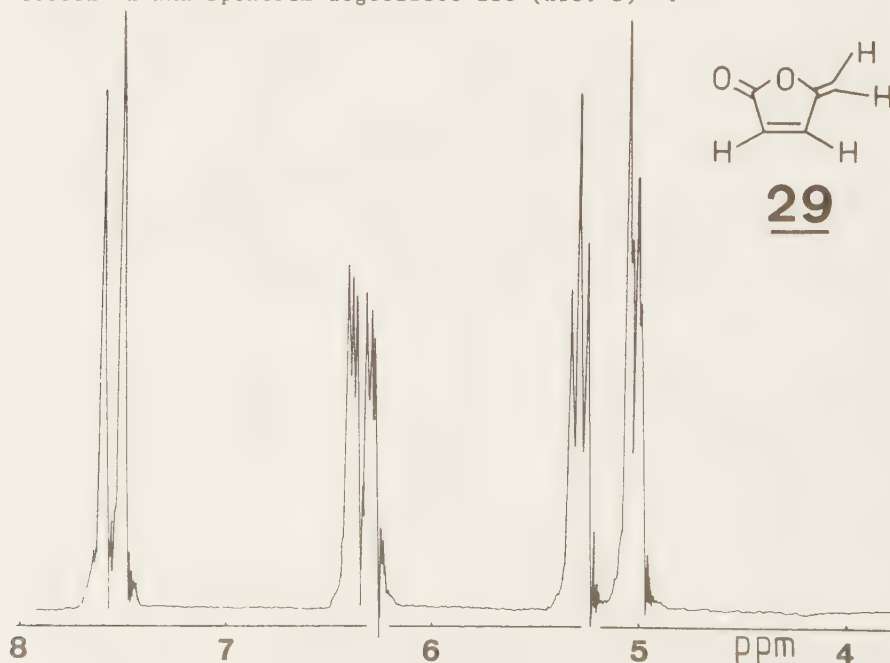


Abb. 5 ^1H -NMR-Spektrum von 29 bei 80 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

5. Einige Literatursynthesen von (1R,3R)-Chrysanthemumsäure

5.1. Einleitung

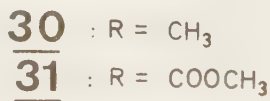
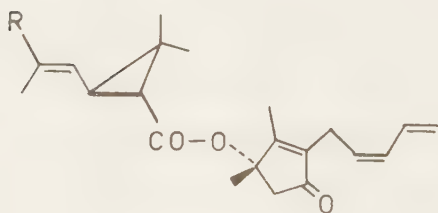
5.1.1. Pflanzenschutz

Dem chemischen Pflanzenschutz kommt seit Jahrzehnten in Ländern mit einer hoch entwickelten Landwirtschaft große Bedeutung zu. Er hilft den bei Monokulturen besonders gravierenden Schädlings- einfluß zu begrenzen und so die Ernte quantitativ und qualita- tiv zu steigern. In Europa ist der Anteil der Herbizide mengen- mäßig weit höher als der der Insektizide, die jedoch in den USA, den Tropen und Subtropen enorme Bedeutung besitzen. Weltweit be- anspruchen die Pestizide gegenwärtig ein Umsatzvolumen von ca. 5 Mrd. DM/Jahr. In Anbetracht der damit zum Einsatz gelangenden Chemikalienmenge ist im Hinblick auf den Umweltschutz besondere Sorgfalt geboten. Aus diesem Grunde ist z.B. das "klassische" In- sektizid DDT in der BRD und vielen anderen Ländern verboten; für das Lindan zeichnet sich ein ähnliches Schicksal ab. So gilt es heute mehr denn je, Pestizide zu entwickeln, die bei geringer Einsatzmenge hohe Wirkung zeigen, für Warmblüter hingegen un- schädlich sind und in der Natur rasch und rückstandsfrei abge- baut werden.

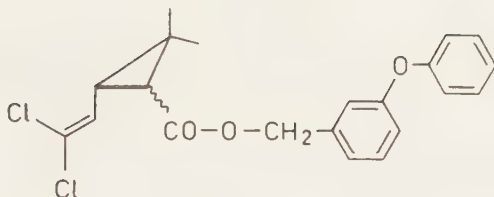
5.1.2. Pyrethroidsäuren

Seit dem Anfang des letzten Jahrhunderts werden die Inhaltsstof- fe (Pyrethrum) einiger Chrysanthemum-Arten (*Chrysanthemum cine-*

rariifolium) als Insektizide gegen Stubenfliegen, Läuse etc., d.h. also im Hygienebereich, verwendet. 1924 isolierten Staudinger und Ruzicka aus der natürlichen Quelle die Wirkstoffe Pyrethrin I 30 u. II 31 und ermittelten deren Struktur²². Es handelte sich dabei um Ester der 3-(2-methyl-1-propenyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure (Chrysanthemumsäure) und der 3-(2-Methoxycarbonyl-1-propenyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure (Pyrethrinsäure); diese Grundkörper und erste Derivate wurden von Staudinger und Ruzicka synthetisiert und auf insektizide Wirksamkeit untersucht²³. Bei hoher Aktivität erwiesen sich jedoch diese ersten Vertreter für eine Anwendung in der Landwirtschaft als zu photolabil.



Erst vor ungefähr zehn Jahren fand M. Elliot durch Variation des Substitutionsmusters den Weg zu unnatürlichen Chrysanthemum- oder Pyrethrinsäureestern, die photostabil waren und sich durch große Wirksamkeit auszeichneten. Die Veresterung der Permethrinsäure, einer bereits 1958 von Farkas hergestellten Pyrethroidsäure²⁴, mit m-Phenoxybenzylalkohol lieferte mit dem Permethrin (32) den ersten Vertreter der Wirkstoffklasse der Pyrethroide, der die wirksamsten der heute bekannten Insektizide angehören²⁵.

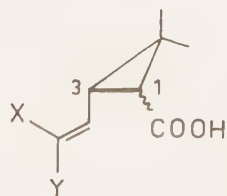
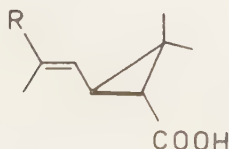


32

Permethrin

Die den wichtigsten Pyrethroiden zugrundeliegenden Cyclopropan-carbonsäuren sind in Schema 3 aufgeführt. Die physiologische Aktivität ist an die geminale Dimethylgruppierung und die Vinyleinheit am Cyclopropangerüst gebunden. Bezüglich der Stereochemie gilt, daß C-1 stets (R)-konfiguriert sein muß. Bei C-3 führt im Falle der β,β -Dimethylvinylgruppe (33²⁶, 34²⁷) die (R)-Konfiguration zur weitaus höheren Aktivität, während bei der β,β -Dihalogenvinylanordnung die (S)-Konfiguration das wirksamere Insektizid liefert.

Schema 3 Wichtige Pyrethroidsäuren



R = CH₃ :

Chrysanthemumsäure

R = COOCH₃ :

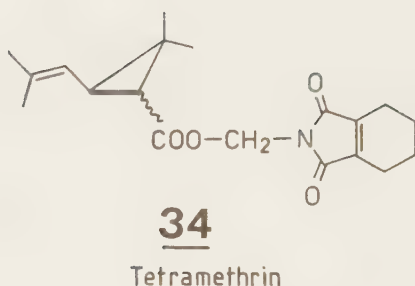
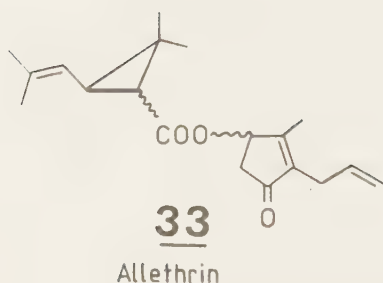
Pyrethrinsäure

X = Y = Cl : Permethrinsäure

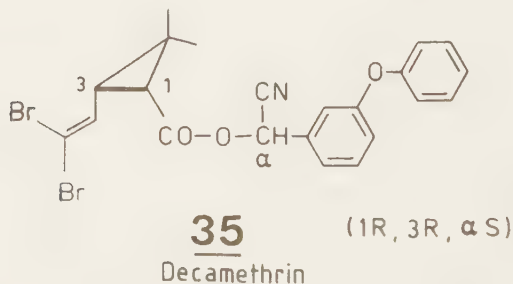
X = Y = Br, (1R,3R) : Decamethrinsäure

X oder Y = CF₃ oder Cl, X = Y

X oder Y = Cl oder p-ClC₆H₄



Der erste in den Handel eingeführte enantiomerenreine Wirkstoff war Decamethrin 35 (Decis^R), ein Ester der *cis*-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropanecarbonsäure (Decamethrinsäure). Im Vergleich zu den natürlichen Vertretern 30 und 31 ist die insektizide Wirkung aufs Tausendfache erhöht und die Warmblütertoxizität nahezu verschwunden. Ähnliches gilt auch für die Chrysanthemumsäure-Pyrethroide, wie z.B. 33 und 34.



Zur Illustration sind "klassische" Insektizide in Tab. 6²⁸ dem modernen, allerdings weit teureren 35 gegenübergestellt.

Tab. 6 Vergleich von 35 mit "klassischen" Insektiziden

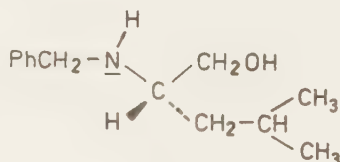
	Relative Toxizität gegenüber	
	Stubenfliegen	Küchenschaben
Parathion	37	7
DDT	4-15	11
Dieldrin	35	4-10
<u>35</u>	2300	1600

So ist es kein Wunder, daß die Vorzüge der Pyrethroide eine fieberhafte Aktivität auf dem Gebiet der enantiokontrollierten Synthese von Chrysanthemumsäure ausgelöst haben.

5.1.3. Racematspaltungen

Die Gewinnung (1R)-konfigurierter Pyrethroid-Cyclopropan-carbonsäuren bzw. ihrer Ester ist auf verschiedene Weise möglich. Die Isolierung aus natürlichem Pyrethrum scheidet wegen der geringen Ausbeute von 0.3 %²⁹ aus. Eine oft genutzte Möglichkeit besteht in der Herstellung rac. cis/trans-Gemische und fraktionierende Kristallisation der cis/trans-Säuren oder ihrer diastereomeren Salze mit optisch aktiven Basen. Speziell für die trans-R/S-Form der Chrysanthemumsäure wurde von japani-

schen Chemikern der Sumitomo Chem. Co. ein wirksames Verfahren entwickelt³⁰. Die Umsetzung von (+)-trans-Chrysanthemumsäure mit (L)-36 in Isopropanol liefert nach sieben Tagen bei Raumtemperatur kristallines (+)-trans-Chrysanthemumsäuresalz. Die Hydrolyse desselben mit 5 %iger Natronlauge und Aufarbeitung mit 5 proz. Salzsäure erbringt mit 35.8 % Ausbeute enantiomerenreine (1R,3R)-Chrysanthemumsäure (ee ≥ 99 %).



(L)-36

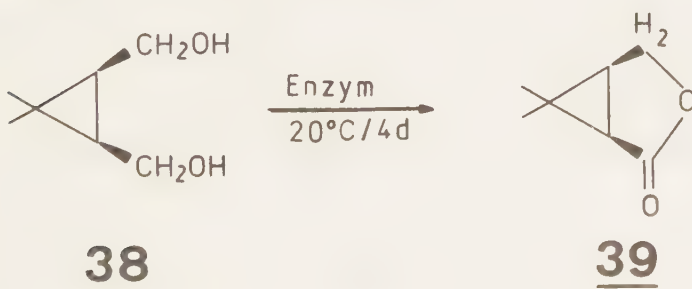
A. Krief entdeckte die leichte Spaltbarkeit des cis-Caronsäuremonomethylesters 37³¹ mit (+)-α-Methylbenzylamin in Aceton und konnte den cis-(1R,3S)-Caronsäuremonomethylester in 25 % Ausbeute isolieren.



37

Es sind auch enzymatische Synthesen chiraler Bausteine aus Racematen bekannt. M. Schneider erkannte, daß sich die diastereomeren, racemischen Gemische des Chrysanthemumsäuremethylesters in Gegenwart von Schweineleber-Esterase leicht enzymatisch hy-

drolysieren lassen³². Die enzymatische Reaktion verlief sowohl diastereo- als auch enantioselektiv und erbrachte (1R,3R)-Chrysanthemumsäure mit 70 % ee. B. Jones untersuchte die durch Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase katalysierte stereospezifische Oxidation monocyclischer Meso-Diole³³. Im Falle des cis-2,2-Dimethyl-1,3-bis(hydroxymethyl)-cyclopropans 38 wurde ausschließlich die am (S)-konfigurierten Kohlenstoffatom befindliche Hydroxymethyl-Funktion oxidiert und das resultierende γ -Lacton 39 mit 71 % Ausbeute und 100 % ee isoliert. 39 läßt sich in einer vierstufigen Synthese in (1R,3S)-Chrysanthemumsäuremethylester überführen.



5.2. Enantiokontrollierte Synthesen

5.2.1. Pyrethroidsäuren aus optisch aktiven Naturstoffen

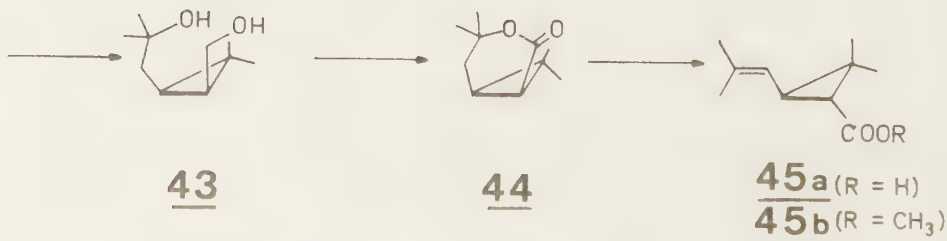
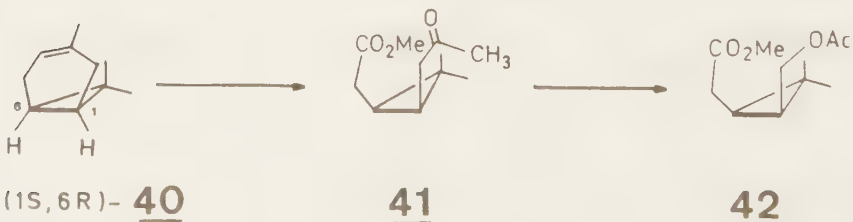
(Ex-Chiral-Pool-Synthesen)

Auch optisch aktive Naturstoffe sind zur Herstellung enantiomerenreiner Pyrethroidsäuren - vor allem Chrysanthemumsäure - herangezogen worden. Als Ausgangsstoffe fanden (+)-3-Caren 40,

(1R,5R)-(+)- α -Pinen und (2R)-(-)- sowie (2S)-(+)-Pantolacton 48 Verwendung.

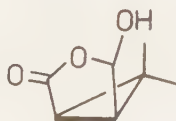
5.2.1.1. aus (+)-3-Caren

Matsui et al.³⁴ gelang die Synthese der (1R,3R)-(+)-Chrysanthemsäure 45a aus (+)-3-Caren 40. Die Autoren isolierten 45a in einer siebenstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 2 %. In der Folgezeit wurde dieser Syntheseweg von R. Sobti und S.Dev verbessert³⁵. Aus 40 erhielten diese Autoren nach Ozonolyse und nachfolgender Chromsäureoxidation des intermediär entstandenen Aldehyds eine Ketocarbonsäure, die mit Methanol unter Säurekatalyse in den Ketoester 41 überführt wurde. Baeyer-Villiger-Oxidation von 41 mit 30 %iger Peressigsäure lieferte den Essigsäureester 42. Grignard-Addition an 42 unter gleichzeitiger Ent-



fernung der Acetatschutzgruppe ergab das Diol 43, welches nach Jones-Oxidation zum Dihydrochrysanthemolacton 44 cyclisierte. Die baseninduzierte Ringöffnung des δ -Lactons unter gleichzeitiger Epimerisierung der Carboxylgruppe führte zur Bildung von 45a, das mit Diazomethan in den (1R,3R)-(+)-trans-Chrysanthemumsäuremethylester 45b überführt wurde. Die Gesamtausbeute an 45b konnte zwar mit 20 % deutlich gegenüber Matsui gesteigert werden, doch hinsichtlich der optischen Ausbeute (63 % ee) ist dieser Weg wenig zufriedenstellend.

Auch für die Synthese der (+)-cis-Permethrinsäure³⁶ und der cyclo-Form der cis-(1R)-Caronaldehydsäure 47³⁷ wurde (+)-3-Caren verwendet.

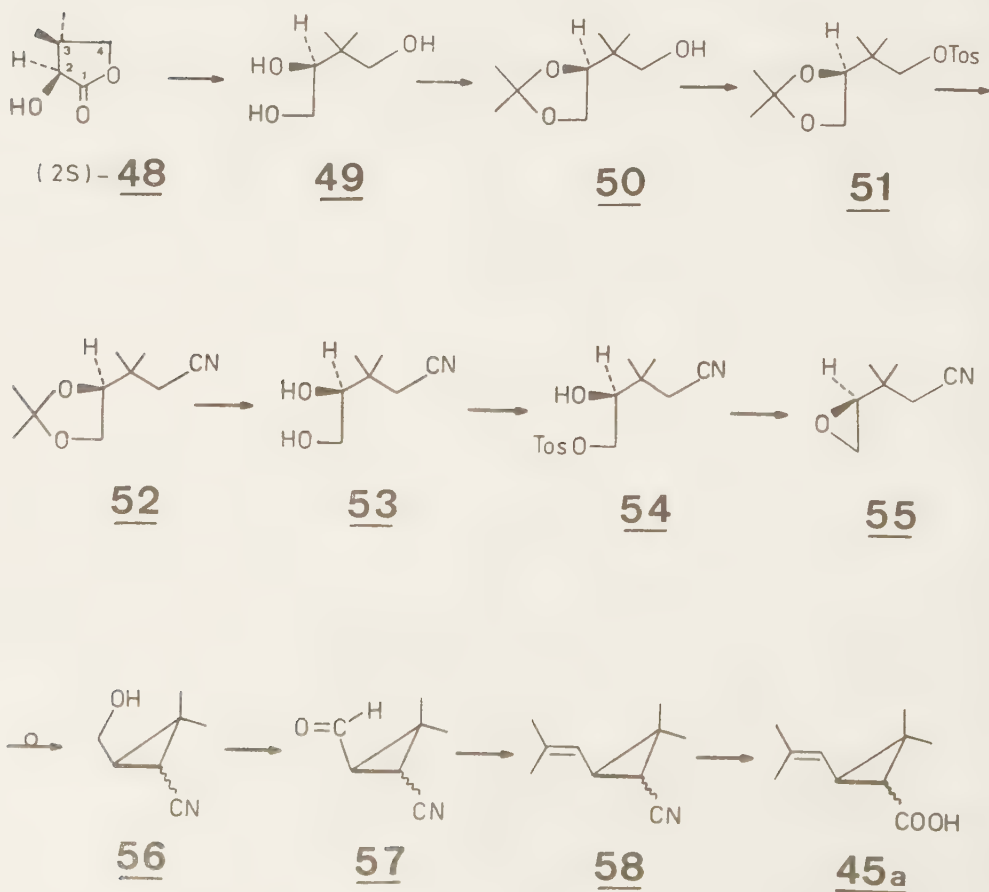


47

5.2.1.2. aus (2S)-(+)-Pantolacton

1976 stellten Matsui et al.³⁸ (1R,3R)-Chrysanthemumsäure 45a in elfstufiger Sequenz aus (2S)-(+)-Pantolacton 48 dar. Dieses wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das (3S)-(+)-2,2-dimethyl-1,3,4-butantriol 49 umgewandelt und über 50 und 51 in das (3S)-(-)-Nitril 52 überführt. Ketalhydrolyse mit wäßriger Essigsäure führte zum Diol 53, welches sich mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin regioselektiv zum Monotosylat 54

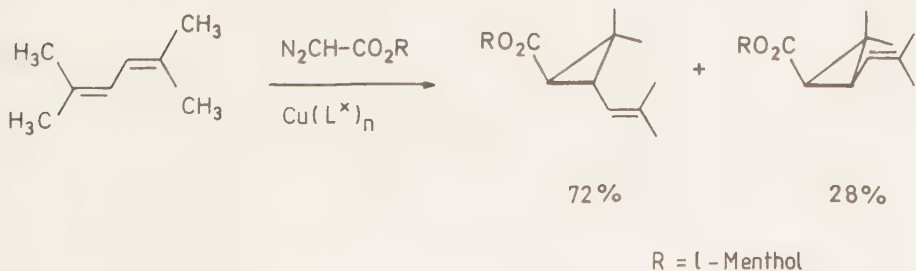
umsetzte. Behandlung von 54 mit Natriummethanolat lieferte die Schlüsselverbindung 55, deren Cyclisierung mit Lithiumhexamethylsilazan unter Inversion am C-3 das 2,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-cyclopropyl-1-nitril 56 lieferte, welches zum Caronaldehydcarbonitril 57 oxidiert und durch Wittig-Reaktion in das (3R)-Chrysanthemumnitril 58 umgewandelt wurde. Die Hydrolyse von 58 lieferte mit einer Gesamtausbeute von 5 % und einem Enantiomerenüberschuß von nur 51 % 45a.



5.2.2. Chirale Pyrethroidsäuren durch enantioselective
Additionen

5.2.2.1. Diazoessigester-Addition

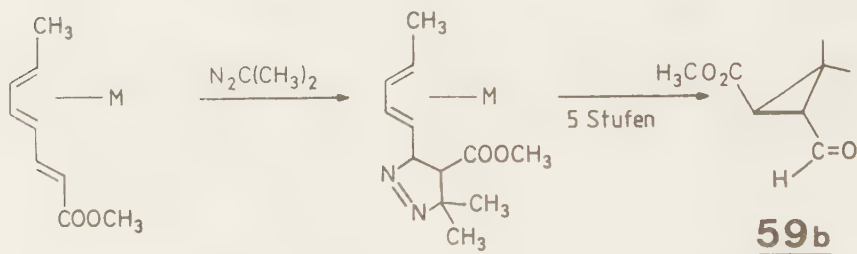
1977 gelang T. Aratani et al.³⁹ die Synthese (1R)-konfigurierter Chrysanthemumsäureester durch Addition von Diazoessigsäure-(-)-menthylester an 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien unter Verwendung chiraler Kupferkatalysatoren. Die Reaktion verlief zwar enantio-(90 % ee), nicht aber diastereokontrolliert. Es entstanden nämlich trans- und cis-Chrysanthemumester im Verhältnis 72 : 28.



5.2.2.2. Diazopropan-Synthese

Während die Einführung von C-1 durch den Diazoessigsäureester eine der wichtigsten Synthesen für pyrethroide Säurekomponenten ist, gibt es für die Einführung von C-2 nur wenige Beispiele. So sei hier die 1982 von Franck-Neumann publizierte enantioselective Addition von 2-Diazopropan an einen chiralen Metallkom-

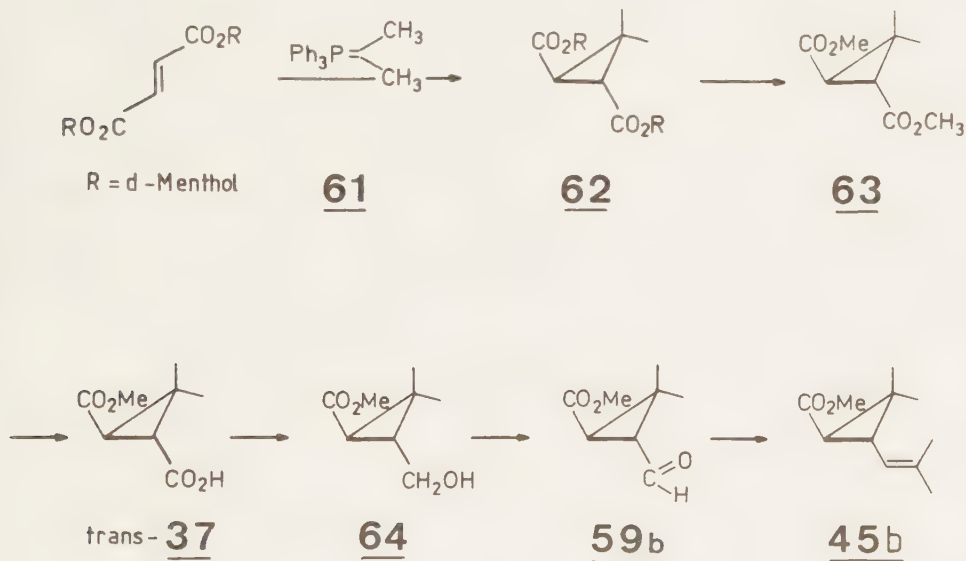
plex des 2,4,6-Octatriensäureesters erwähnt. Dabei wurde in einer elf stufigen Synthese Caronaldehydsäuremethylester 59b mit einem Enantiomerenüberschuß von 86 % synthetisiert⁴⁰.



5.2.2.3. Addition von Isopropylidenphosphoran an optisch aktive Fumarsäureester

Die von A. Krief 1983 beschriebene Addition von Isopropyliden-triphenylphosphoran 61 an Fumarsäure-di-l-menthylester verläuft mit 74 % Diastereomerenüberschuß. Allerdings gelangt man auf diesem Weg zum unnatürlichen (1S,3S)-Enantiomeren 46b⁴¹. Es besteht aber auch die Möglichkeit aus unnatürlichem d-Menthol den entsprechenden Fumarsäure-di-d-menthylester herzustellen und an 61 zu addieren. Durch Umkristallisation aus Ethanol läßt sich diastereomerenreines 62 isolieren, das mit Lithiummethanolat und saurer Aufarbeitung in den Caronsäuredimethylester 63 überführt wird. Setzt man dem Reaktionsgemisch jedoch nach Behandlung von 62 mit Lithiummethanolat zuerst Wasser zu, so gelangt man ausschließlich zum Caronsäuremonomethylester trans-37.

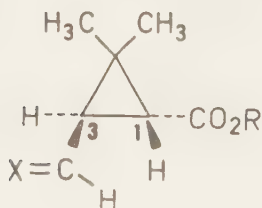
Die regioselektive Reduktion der Carboxylfunktion in 37 mit dem Boran-Dimethylkomplex führt zum primären Alkohol 64, der durch Pyridiniumchlorochromat (PCC) gezielt zum Caronaldehydsäuremethylester 59b oxidiert wird. Eine Wittig-Reaktion von 59b mit 61 führt, unter Bildung von 45b, zum Ziel dieser Synthesesequenz.



6. Diastereo- und enantioselective Synthese von (1R,3R)-
(+)-trans-Chrysanthemumsäure aus (R)-Glycerinaldehyd-
acetonid

6.1. Diastereoselektive Addition von Dimethylmethylen- triphenylphosphoran an chirale Acrylsäureester

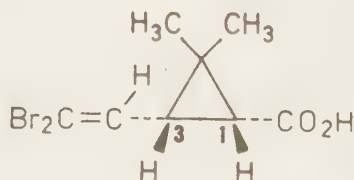
Aus den oben zitierten Darstellungsverfahren für optische Pyrethroidcarbonsäuren ist ersichtlich, daß die zu (1R)-konfigurierten Cyclopropan-carbonsäuren führenden Verfahren selbst im Labormaßstab aufwendig sind und meist nur zu unbefriedigender optischer Reinheit führen. Deshalb stellte ich mir die Aufgabe einen rationellen Weg zum (1R,3R)-Caronaldehydsäuremethylester 59b zu finden, da dieser eine Schlüsselrolle in der Pyrethroidsynthese spielt. Aus 59b können nicht nur Derivate von 45a, sondern durch selektive Epimerisierung am C-3 auch jene von 65 gewonnen werden⁴². Somit ist aus 59b jede Pyrethroidsäure mit einer substituierten Vinylgruppe in 3-Position herstellbar.



45a : X = C(CH₃)₂, R = H

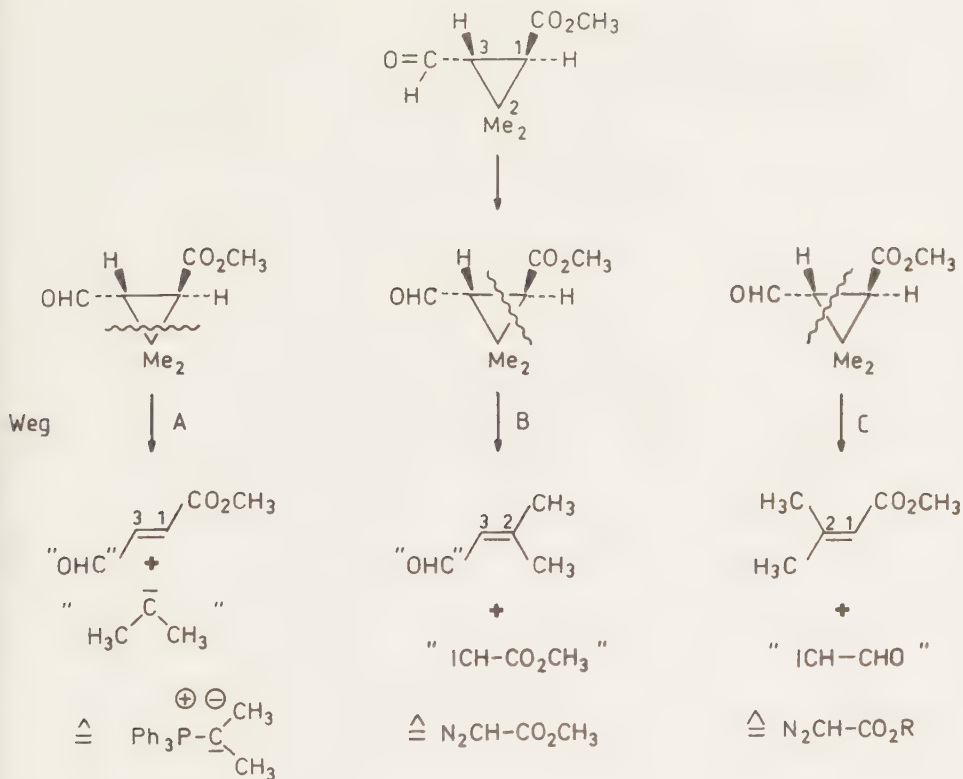
45b : X = C(CH₃)₂, R = CH₃

59b : X = O, R = CH₃



65

Retrosynthetisch-formal läßt sich 59b auf drei Wegen A-C nach einem 2 + 1-Schema zerlegen:



Zur asymmetrischen Steuerung soll jeweils ein chiraler Substituent in der Olefineinheit und/oder der formalen Carbenkomponente eingesetzt werden. Dabei ist es zweckmäßig den asymmetrischen Induktor möglichst nahe zum prochiralen Zentrum anzuordnen, und zur Erhöhung der Selektivität bei möglichst niedriger Reaktionstemperatur zu arbeiten.

Unter Berücksichtigung dieser Forderungen möchte ich die drei möglichen Synthesewege kurz diskutieren und Schlußfolgerungen

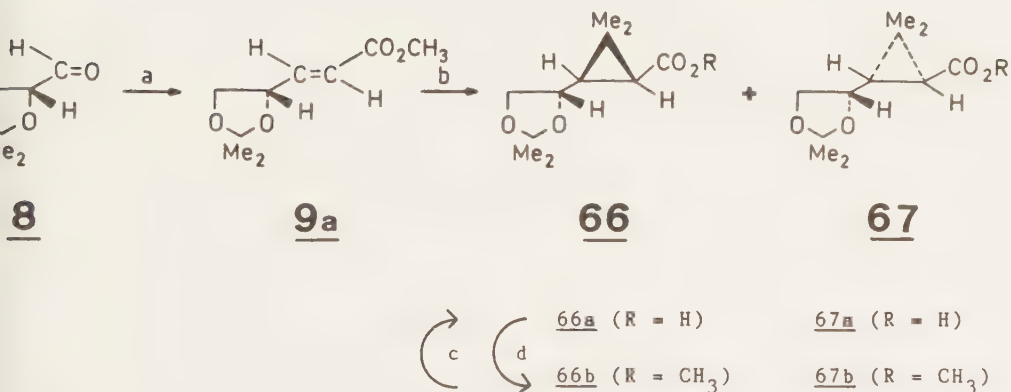
ziehen. Die Synthese des Zielmoleküls durch Addition von Diazoessigestern an ein Olefin (Weg B u. C) verläuft unter relativ hohen Temperaturen, da die Zersetzung der Diazokomponenten durch Kupferkatalysatoren höhere Temperaturen erfordert ($> 0^{\circ}\text{C}$ bis 100°C). Außerdem sind die Substituenten des C-1 und C-3 in 59b trans-ständig angeordnet; bei der Addition von Diazokomponenten ist eine ausschließliche trans-Einführung der Esterfunktion zum C-3 (Weg B) bzw. C-1 (Weg C) unwahrscheinlich. Zudem dürfte die später nötige Differenzierung zwischen den beiden Esterfunktionen im Additionsprodukt (Weg C) Probleme aufwerfen. Berücksichtigt man noch die zum Einbau des asymmetrisch induzierenden Zentrum geeigneten Positionen, so ist bei Weg C sowohl im Zwei- als auch im Einkohlenstoff-Fragment nur die Verwendung chiraler Alkohole in den Estereinheiten möglich, deren weite Entfernung vom prochiralen Zentrum eine ausgeprägte Induktion kaum vermuten läßt. Weg B dagegen bietet zusätzlich zur chiralen Esterfunktion im Carben noch die Möglichkeit eines chiralen Aldehydäquivalentes im Olefin. Bei Weg A ließe sich im Olefin sogar eine Doppelsteuerung (chirales Aldehydäquiv. + chiraler Ester-alkohol) einbauen. Diesen Kriterien zufolge scheint A der aussichtsreichste Syntheseweg für das Zielmolekül zu sein, da

1. die Addition von Isopropylidentriphenylphosphoran an Acrylsäureester noch bei -100°C abläuft
2. die Substituenten am C-1 und C-3 bereits trans-ständig angeordnet sind und
3. im Aldehydteil des Olefins eine α -ständige Induktorposi-

tion eingebaut werden kann.

Der Ablauf einer gemäß Weg A ablaufenden Synthese ist in Schema 4 dargestellt.

Schema 4



a: NaH, MeO₂CCH₂P(O)(OEt)₂, DME, 22°C, 1h, 95 %.- b: Me₂C=PPh₃ (61), THF, -78°C, 1h, 10°C, 2h, 60 %.- c: 5 % KOH in MeOH, 22°C, 24h, quant.- d: CH₂N₂, Ether, 22°C, 5 min., quant.-

(R)-Glycerinaldehyd-acetonid 8 wurde zum Acrylesterderivat 9a umgesetzt. Der Schlüsselschritt der Sequenz besteht in der enantio- und diastereoselektiven Addition von Isopropylidentriphenylphosphoran 61 an 9a mit anschließender Eliminierung von Triphenylphosphan. Diese Cyclopropanierung, die formal der Ad-

dition eines nukleophilen Dimethylcarbens an eine elektronen-
arme C=C-Doppelbindung entspricht, wurde zwar schon früher auf
verwandte Systeme angewandt⁴³, jedoch nicht auf ihre Enantio-
selektivität untersucht. Das Diastereomerenverhältnis 66/67b
änderte sich drastisch mit der Reaktionstemperatur. Die Skala
erstreckte sich von 60 : 40 (0°C) über 83 : 17 (-50°C) bis zu
93 : 7 (-78°C). Weitere Temperatursenkung brachte keinen Se-
lektivitätsgewinn (Tab. 7). Das Produktverhältnis 66b : 67b
wurde auf zwei Wegen ermittelt:

- a) Intensitätsvergleich geeigneter ¹H-NMR-Signale
- b) Abbau zu 45/46b und Drehwertvergleich mit dem Lit. be-
kannten Wert ($[\alpha]_D^{22} = 23.8^\circ$ (c= 11.0, CHCl₃))⁴⁴.

Tab. 7 Diastereomerenverhältnisse 66/67b,c u. d bei der Ad-
dition von 61 an 9a,b u. c

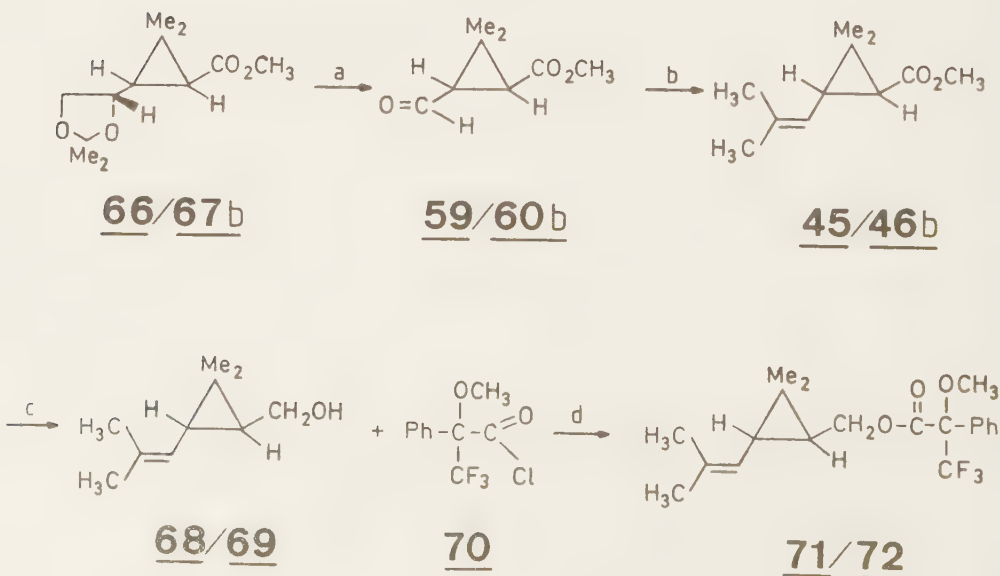
Exp. Nr.	Sol- vens	R	Temp. (°C)	Pro- dukte	Verhältnis <u>66:67</u> ^{a,b} (% de)	Ausb. %
1	THF	CH ₃	0	66b/67b	60:40 ^a (20)	58
2	THF	CH ₃	-50	66b/67b	83:17 ^a (66)	60
3	THF	CH ₃	-78	66b/67b	93: 7 ^a (86)	60
4	THF	CH ₃	-100	66b/67b	93: 7 ^a (86)	60
5	THF	CH ₂ CH ₃	-78	66c/67c	≥98: 2 ^b (≥96)	60
6	THF	C(CH ₃) ₃	-78	66d/67d	≥98: 2 ^b (≥96)	53

- a
- bestimmt durch 270 MHz- ^1H -NMR bei 66/67b: Cyclopropan- CH_3 bei $\delta = 0.85$ ppm u. 1.12 ppm (66b)/ 1.05 ppm u. 1.17 ppm (67b) in $(\text{D})_6$ -Benzol, TMS;
 - bestimmt durch ^{13}C -NMR bei 66/67b: Carboxyl-C bei $\delta = 171.92$ ppm (66b)/ 171.70 ppm (67b) in CDCl_3 , TMS;
 - für die bei 0°C , -50°C und -78°C durchgeführten Versuche wurden, nach Abbau von 66/67b bis zu 45/46b, folgende Drehwerte von 45/46b gemessen:

	<u>45b:46b</u>	ee %
0°C : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 3.8^\circ (c = 1.6, \text{EtOH})$	60 : 40	20
0°C : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 4.8^\circ (c = 5.5, \text{CHCl}_3)$		
-50°C : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 12.4^\circ (c = 1.7, \text{EtOH})$	83 : 17	66
-50°C : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 15.7^\circ (c = 8.3, \text{CHCl}_3)$		
-78°C : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 16.1^\circ (c = 1.4, \text{EtOH})$	93 : 7	86
-78°C : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 20.5^\circ (c = 9.7, \text{CHCl}_3)$		
--- : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 18.7^\circ (c = 1.4, \text{EtOH})$	≥ 99 : 1	≥ 98
--- : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 23.8^\circ (c = 11.0, \text{CHCl}_3)$		

- b
- Bei 66/67c und 66/67d ist sowohl im 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrum gemessen in $(\text{D})_6$ -Benzol als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum gemessen in CDCl_3 nur ein einziger Signalsatz erkennbar.

Der einstufige Abbau der Acetonid-Seitenkette mit Perjodat in Schwefelsäure/Tetrahydrofuran überführte das Gemisch von 66/67b in 59/60b, das gemäß⁴⁵ ohne Racemisierung in 45/46b umgewandelt wurde. Zur weiteren Absicherung der Induktion reduzierte ich diese Ester zum Chrysanthemol 68/69 das der nachfolgenden Mosher-Analyse⁴⁶ unterworfen wurde. Aus dem gefundenen ee-Wert schloß ich auf das ursprünglich vorgelegene 45/46b-Verhältnis zurück. So wurde z.B. das bei -50°C erhaltene Produktgemisch an 68/69 mit (+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenyl-essigsäurechlorid 70⁴⁶ acetyliert. Im 90 MHz- ^1H -NMR-Spektrum des rohen Esters 71/72 (Abb. 6 u. 7) erkannte man für die diastereotopen CH_2 -Protonen zwei Signalsätze, deren Maschinenintegration ein Diastereomeren- und damit bezüglich 68/69 ein Enantiomerenverhältnis von 83 : 17 ergab.



a: NaJO_4 , 2N H_2SO_4 /THF, 22°C , 24h, 95 %.- b: $\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$, THF, -30°C , 1h, 64 %.- c: LiAlH_4 , Ether, 22°C , 4h, 95 %.- d: (+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenylacetylchlorid 70, Pyridin/ CCl_4 , 22°C , 17h, 98 %.

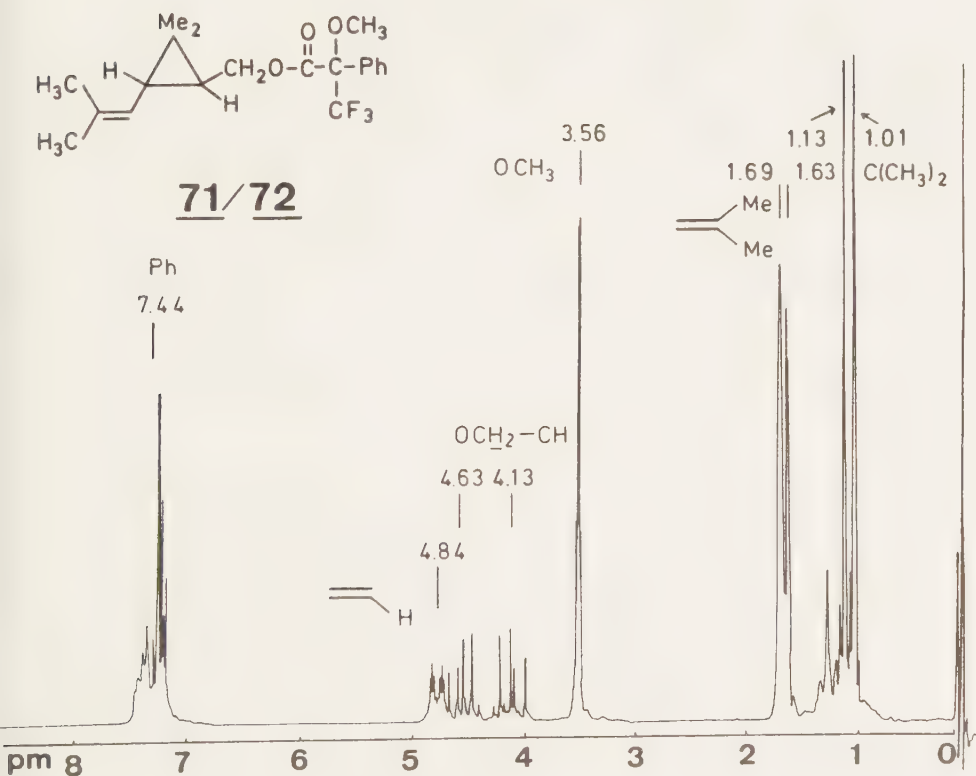


Abb. 6 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 71/72 bei 90 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

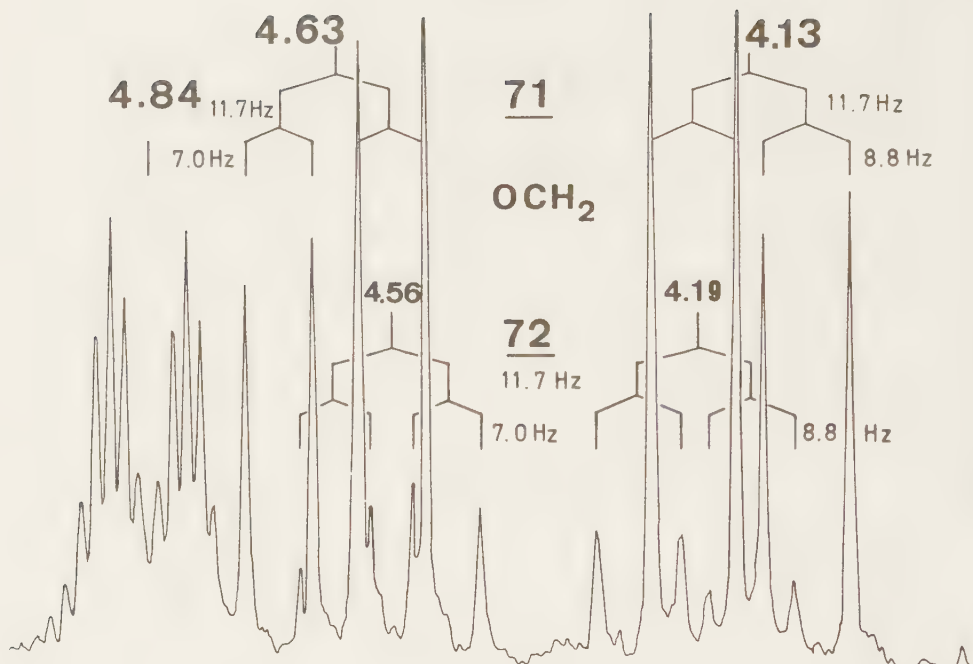
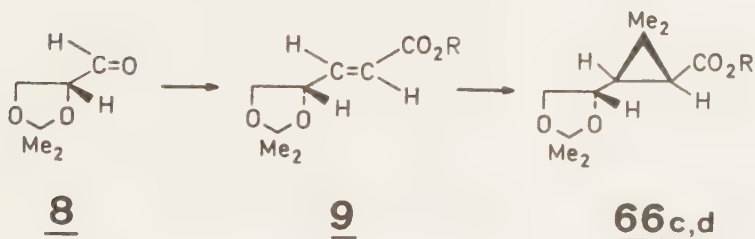


Abb. 7 Teilbereich des ^1H -NMR-Spektrums von 71/72 bei 90 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Zur Gewinnung von optisch reinem Material wurde das 66/67b-Gemisch zu den Säuren 66/67a verseift. Durch Auswaschen mit Pentan ließ sich das kristalline 66a quantitativ vom öligen 67a befreien. Etherisches Diazomethan überführte 66a in diastereomerenreines 66b, dessen weitere Umsetzung 59b und 45b mit Enantiomerenüberschüssen > 99 % ergab.

Einfacher gelangt man zu optisch reinen Verbindungen, wenn man anstelle von 9a den entsprechenden Ethylester 9b einsetzt. Das Diastereomerenverhältnis auf der Stufe von 66/67c beträgt nun-

mehr > 98 : 2; nach alkalischer Verseifung erhält man ohne weitere Reinigung sofort 66a in quantitativer Ausbeute. Auf diese Weise wird 8 ohne Diastereomerentrennung mit 50 % Gesamtausbeute in optisch reines 45a überführt.



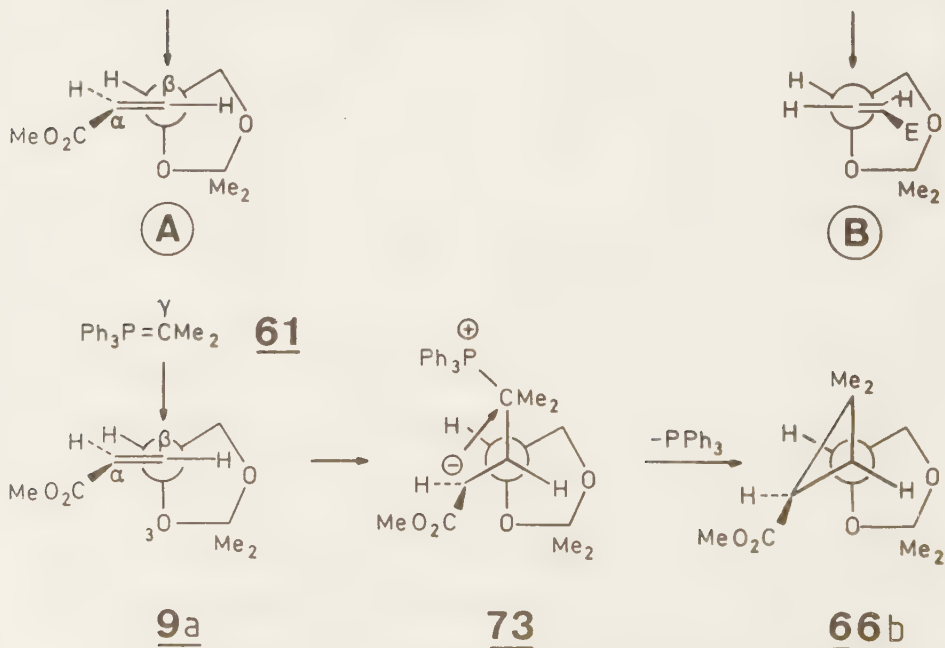
66	R
c	Et
d	tBu

Neben den in (D)₆-Benzol gemessenen 270 MHz-¹H-NMR-Spektren, die für jedes Diastereomere einen eigenen Signalsatz zeigten, hat sich besonders die ¹³C-NMR-Spektroskopie zur Ermittlung der Diastereomerenreinheit einer Verbindung bewährt. Selbst in Fällen, bei denen das ¹H-NMR-Spektrum schon Diastereomerenreinheit andeutete, konnten im ¹³C-NMR-Spektrum noch 1-2 % eines zweiten Diastereomeren zweifelsfrei nachgewiesen werden. Als Beweis für die Diastereomerenreinheit von 66c ist das 270 MHz-¹H-NMR-Spektrum (Abb. 8) und das ¹³C-NMR-Spektrum (Abb. 9) abgebildet. Im ¹H-NMR-Spektrum von 66c ist sehr deutlich die

Diastereotopie der CH_2 -Protonen in der Ethylesterereinheit erkennbar, die statt des üblichen Quartetts in einer Verdoppelung des Resonanzsignals zum Ausdruck kommt. Die analoge Umsetzung von 8 mit 9c liefert diastereomerenreines 66d.

Eine Rationalisierung der bei der Umsetzung von 9a und seinem Ethyl- bzw. tert.-Butylanalogen (9b,c) beobachteten Stereoselektion ist in Schema 5 aufgezeigt.

Schema 5



Nach ⁴⁷ verläuft die Reaktion in zwei Schritten, die ich beide als irreversibel annehme. Der stereodifferenzierende Schritt

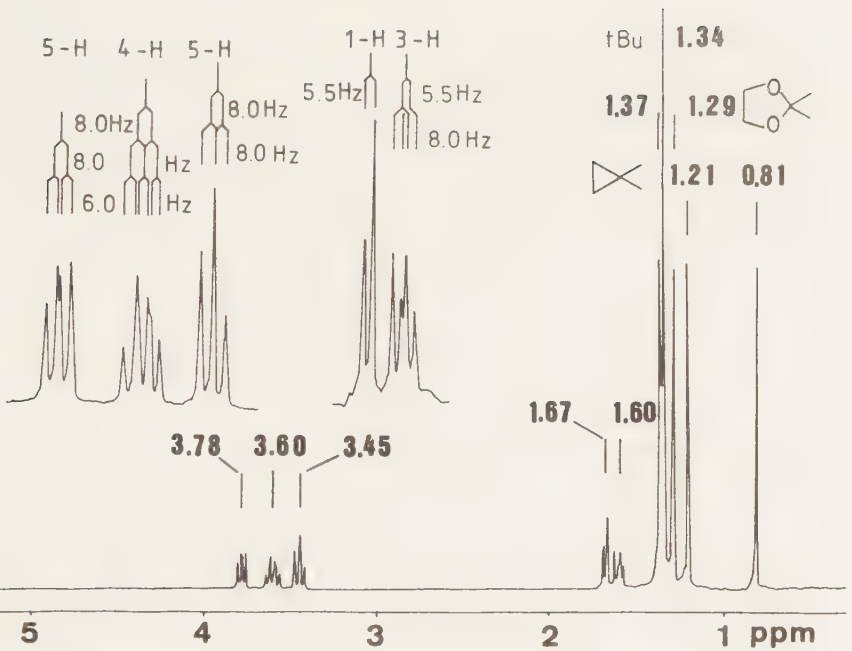


Abb. 8 ^1H -NMR-Spektrum von 66c bei 270 MHz in $(\text{D})_6$ -Benzol mit TMS als internem Standard

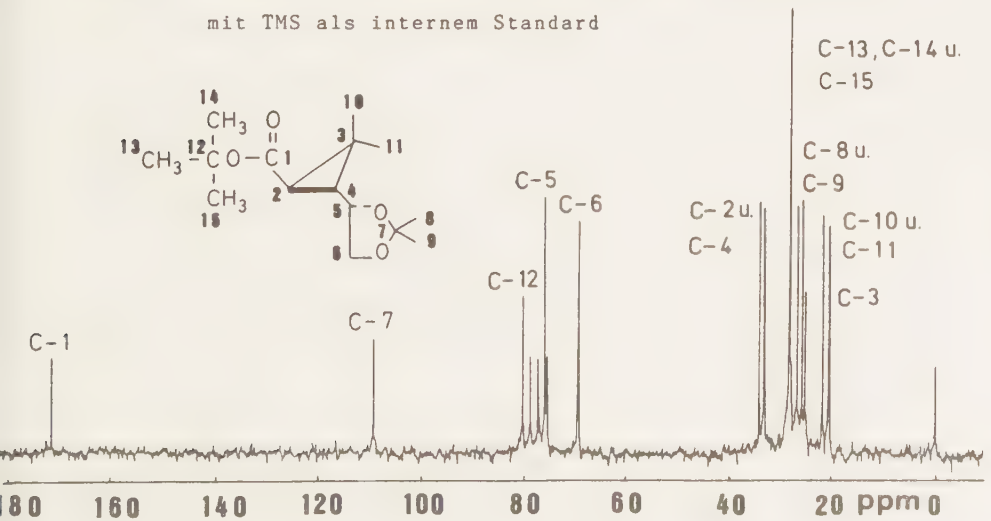
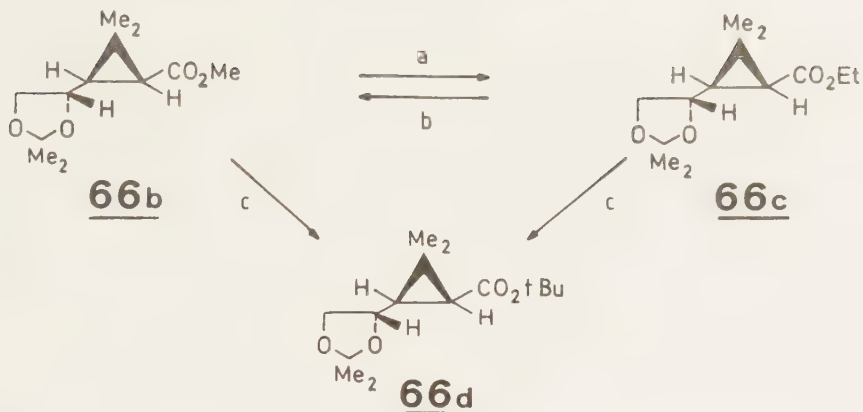


Abb. 9 ^{13}C -NMR-Spektrum von 66c in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

besteht im Angriff von 61 auf C_β . Nimmt man an, daß O-3 einen antiperiplanaren Effekt⁴⁸ auf diese Addition ausübt, lassen sich zwei Übergangszustände A und B formulieren, die sich in der Stellung der Vinylseitenkette bezüglich des Fünfrings unterscheiden. Die Entscheidung zugunsten von A dürfte daraus resultieren, daß infolge der Ladungstrennung auf dem Weg zu 73 die elektrostatisch günstigere syn-Stellung von C=P- und α, β -Doppelbindung bevorzugt wird. Der hohe Raumbedarf dieser Anordnung läßt sich nur bei einer exo-Stellung der Vinylseitenkette befriedigen. 73 behält die sterisch günstige trans-Anordnung bezüglich der α, β -Achse bei und cyclisiert unter Konfigurationserhalt zu 66b. Im Gesamtverlauf stellt die Umwandlung von 9a in 66b somit einen dreierdiastereoselektiven Prozeß dar⁴⁹, der sich aus zwei zweierdiastereoselektiven Einzelschritten 9a $\rightarrow$ 73 bzw. 73 $\rightarrow$ 66b zusammensetzt. Da innerhalb der ¹H-NMR-Nachweisgrenze von ca. 5 % kein cis-Cyclopropanderivat zu finden ist, bezieht sich die Gesamtselektivität nahezu vollständig auf den Primärschritt. 9a kann formal als chirales Fumaraldehydester-Äquivalent betrachtet werden^{41,50}, in dem der Angriff auf die C=C-Doppelbindung einer ausgeprägten diastereofacialen Steuerung unterliegt. Inwieweit dieses Konzept auf andere Additionstypen ausgedehnt werden kann, wird in den folgenden Kapiteln dieser Arbeit abgehandelt werden.

6.1.1. Umesterungen von 66b und 66c

Bei der Umsetzung von 66b mit Ethylat in Ethanol als Solvens

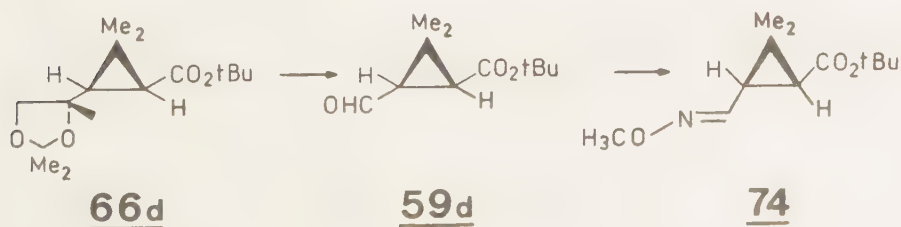


a: **66b**, 1 Moläquiv. Ethylat, Ethanol, 22°C, 1h, 92 %.-

b: **66c**, 1 Moläquiv. Methylat, Methanol, 22°C, 1h, 93 %.-

c: **66b** bzw. **66c**, 3 Moläquiv. tert.-Butylat, Toluol, 22°C, 3h, 42 %.-

wird nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei 22°C nur das Umesterungsprodukt **66c** isoliert. Auf diesem Weg läßt sich auch **66c** mit nahezu quantitativer Ausbeute in optisch reines **66b** umwandeln. Auch der kristalline tert.-Butylester **66d** ist so problemlos aus **66b** oder **66c** zugänglich. **66d** besitzt anwendungstechnisches Interesse, da nach Abbau von **66d** zum Caronal-

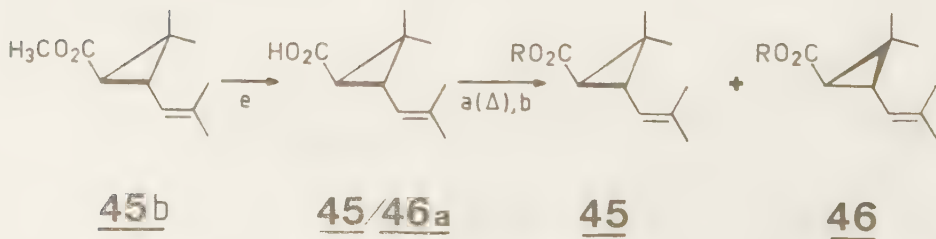
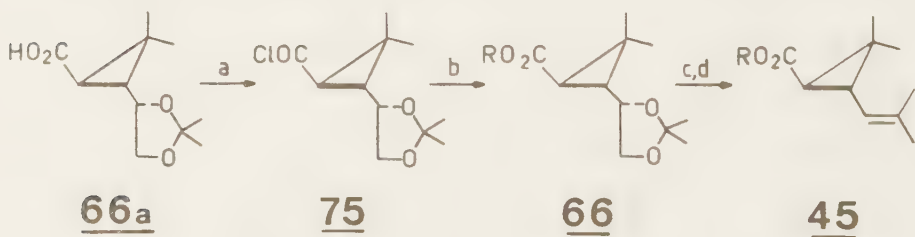


dehydssäure-tert.-butylester 59d und dessen Umsetzung mit Hydroxylamin oder O-substituierten Hydroxylaminen⁵¹, Oximether 74 entstehen, aus denen Ester mit guter "knock-down"-Aktivität erhalten werden⁵². Unter "knock-down"-Aktivität versteht man eine rasch eintretende Lähmung der Insekten.

Somit besteht durch Umesterung bereits auf der Stufe von 66 ein Zugang zu optisch reinen Pyrethroid-Komponenten von 45.

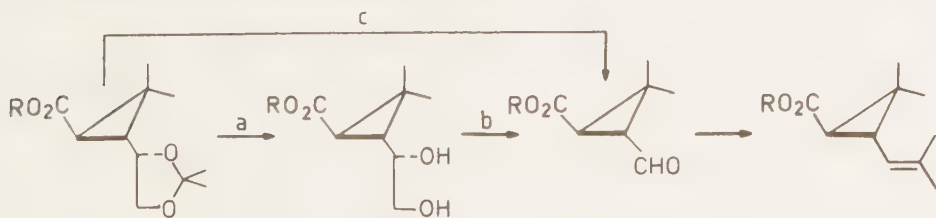
6.1.2. Optisch reine Pyrethroid-Derivate aus 66a

Da 66a über das Säurechlorid 75 leicht verestert werden kann, öffnet sich ein Zugang zu optisch reinen Pyrethroid-Derivaten von 45, was umso bedeutsamer ist, als die unmittelbare Verseifung von 45b zu 45a selbst unter milden Bedingungen mit 23 % Racemisierung, vermutlich über eine basenkatalysierte Ring-



a: Thionylchlorid, Ether, -20°C , 1h.- b: 1 Moläquiv. Alkohol, Pyridin, 22°C , 14h.- c: NaJO_4 , 2N H_2SO_4 /THF, 22°C , 24h.-
d: $\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$, THF, -30°C , 1h.- e: 5 % KOH in MeOH, 22°C , 24h:
45a : 46a = 88.5 : 11.5.

öffnung, verbunden ist. Wie bereits erwähnt, sind Caronalde-
 hydssäure und ihre Ester zentrale Synthesebausteine aus denen
 alle Pyrethroidsäure-Derivate mit einer β -substituierten Vi-
 nylgruppe darstellbar sind. Die Herstellung von 59b aus 66b
 ist auf zwei Wegen möglich. Durch Verseifung des Ketals mit
 2N Schwefelsäure erhält man das Diol 76, welches sich durch
 Criegee-Spaltung in 59 überführen läßt (Weg A). Die zweite Mög-
 lichkeit ist eleganter und bedient sich dem einstufigen Abbau
 der Acetonid-Seitenkette durch Perjodat in Schwefelsäure und
 Tetrahydrofuran als Solvens (Weg B).



66

66	R
a	H
b	Me
c	Et
d	tBu

76

76	R
a	Me
b	Et

59

59	R
a	H
b	Me
c	Et
d	tBu

45

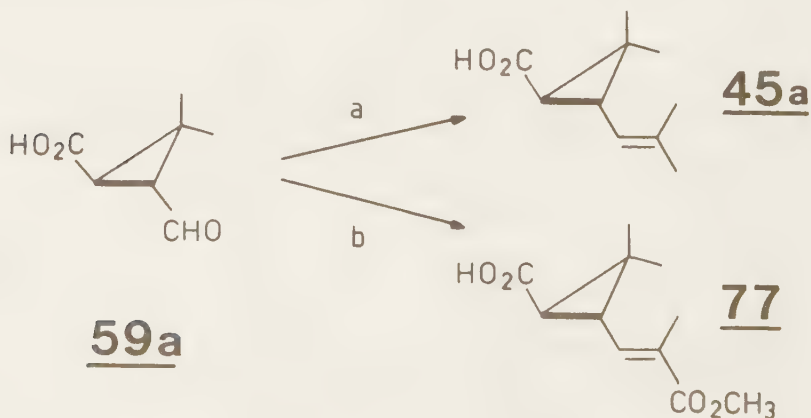
45	R
a	H
b	Me
c	Et
d	tBu

Weg A : Gesamtausbeute an 59 über Stufe a + b : 66 %

Weg B : Gesamtausbeute an 59 über Stufe c : 95 %

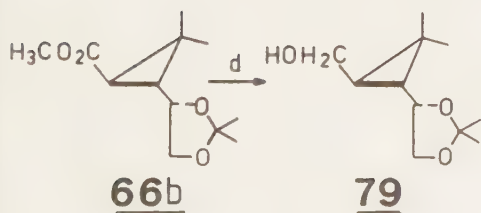
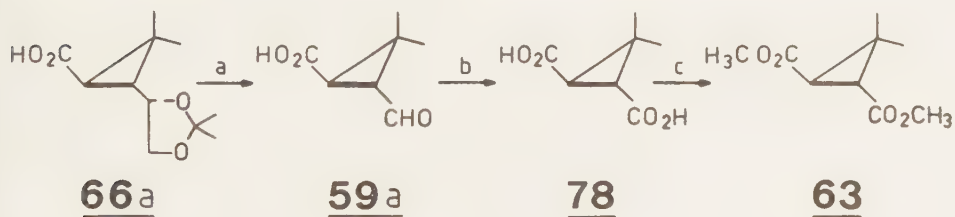
59a, b, c u. d wurden auf Weg B dargestellt, 59b u. c zusätzlich auf Weg A.

Letzteres Verfahren liefert mit nahezu quantitativer Ausbeute analysenreines 59b aus 66b. Durch anschließende Wittig-Reaktion mit 61 lassen sich 59a, b, c u. d in (1R,3R)-konfigurierte Chrysanthemumsäure 45a bzw. ihre Ester 45b, c u. d umwandeln. Analog läßt sich aus 59a auch die zweite in natürlichen Pyrethrinen vorkommende Cyclopropancarbonsäure herstellen. Wittig-Reaktion von 59a mit Carbomethoxyethylidentriphenylphosphoran lieferte (1R,3R)-Pyrethrinsäure 77 mit Enantiomerenüberschüssen von > 99 %.



a: $\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$, THF, -78°C , 1h, 10°C , 2h, 90 %.- b: NaH, DME, $\text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHP}(\text{O})(\text{OEt})_2$, 22°C , 1h, 85°C , 30 min., 57 %.

Aus 66a und 66b sind noch weitere enantiomerenreine Synthesebausteine zugänglich. Durch Reduktion von 66b mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether erhält man das Cyclopropylmethanol-Derivat 79 und aus 66a kann über die Caronaldehydsäure 59a mit nachfolgender Jones-Oxidation enantiomerenreine Caronsäure 78 gewonnen werden, die mit etherischem Diazomethan quantitativ in den Caronsäuredimethylester 63 übergeht.



a: NaJO_4 , 2N H_2SO_4 /THF, 22°C, 24h, 98 %.

b: CrO_3 , konz. H_2SO_4 , Aceton, 22°C, 15 min., 89 %.

c: CH_2N_2 , Ether, 22°C, 5 min., 98 %.

d: LiAlH_4 , Ether, 22°C, 1h, 35°C, 2h, 92 %.

Tab. 8 Vergleich einiger Darstellungsmethoden für 45a,b und 59b

Weg/dar- gestellte Verbindung	Methode	ee ^a (%)	% Gesamt- ausbeute/ Stufenzahl ^b	Lit.
A/ <u>45a</u>	Racematspaltung von <u>45/46a</u>	99	35/-	30
B/ <u>59b</u>	Racematspaltung von <u>37</u>	96	10/9	31
C/ <u>45a</u>	Isolierung aus natürlichem Pyrethrum	96	0.3/-	29
D/ <u>45b</u>	"Ex-chiral-pool"-Synthese aus (+)-3-Caren <u>40</u>	63	20/7	35
E/ <u>45a</u>	"Ex-chiral-pool"-Synthese aus (2S)-(+)-Pantolacton	51	5/11	38
F/- ^c	enantioselektive Addition von Diazoessigester an 2,5- Dimethyl-2,4-hexadien	90	64/4	39
G/ <u>59b</u>	enantioselektive Addition von 2-Diazopropan an einen chiralen 2,4,6-Octatrien- säureester	86	32/11	40
H/ <u>45b</u>	enantioselektive Addition von Me ₂ C=PPh ₃ an Fumarsäure- di- ² -d-menthylester	74	21/7	41
I/ <u>59b</u>	Weg über <u>8,9a,66/67b</u>	86	54/4	-
K/ <u>45b</u>	wie I	86	33/5	-
L/ <u>59b</u>	Weg über <u>8,9a,66/67b,66a,66b</u>	>99	44/6	-
M/ <u>45b</u>	wie L	>99	27/7	-
N/ <u>59b</u>	Weg über <u>8,9b,66c,66a,66b</u>	>98	38/6	-
O/ <u>45a</u>	Weg über <u>8,9b,66c,66a,59a</u>	>98	35/6	-

^a bezogen auf die Literaturwerte für 45a ($(\alpha)_D^{22} = 25.8^\circ$ ($c = 2.5$,
CHCl₃)⁵³ und 45b ($(\alpha)_D^{22} = 19.0^\circ$ ($c = 1.4$, EtOH))⁴².

^b bezogen auf käufliches Ausgangsmaterial

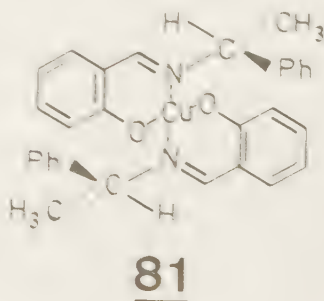
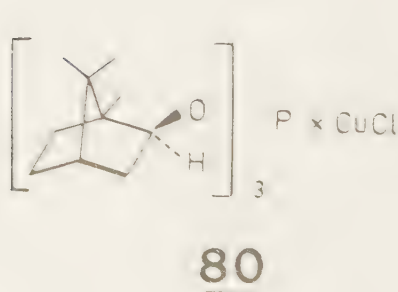
^c dargestellt wurde der 1-Menthylester von 45a. Die Addition verlief zwar enantio-, nicht aber diastereokontrolliert. Es entstanden nämlich trans- und cis-Chrysanthemumester im Verhältnis 72 : 28.

Im Zusammenhang mit dem lebhaften Interesse, das man zur Zeit optisch aktiven Wirkstoffen entgegenbringt, stellt sich häufig die Frage, in wie weit die enantioselektive Synthese mit anderen Verfahren wie Racematspaltung, Isolierung aus natürlichen Quellen oder der "chiral-pool"-Synthese konkurrieren kann. Für 45a, 45b und 59b liegt so reichhaltiges experimentelles Material vor²⁵, daß zumindest für diesen Fall eine gültige Antwort möglich erscheint. In Tab. 8 sind einige repräsentative Darstellungsverfahren für 45a, 45b, und 59b zusammengestellt. Bei deren Durchsicht erkennt man, daß die Racematspaltung von 45/46a (Weg A) bezüglich der chemischen und optischen Ausbeute so leicht nicht zu übertreffen ist. Weg B erfordert höheren Aufwand, führt aber unmittelbar auch zu 59b. Die Isolierung von 45a aus natürlichem Pyrethrum (Weg C) ist aufwendig und unergiebig. Die "chiral-pool"-Synthesen D und E gestatten zwar eine eindeutige Konfigurationszuordnung für 45a und 45b, enttäuschen aber hinsichtlich ihrer chemischen und optischen Ausbeuten. Relativ günstig schneiden die enantioselektiven Verfahren F-O ab, die mit akzeptabler chemischer Ausbeute ee-Werte von 86 bis 99 % liefern.

Wenn dieser Vergleich auch cum grano salis zu verstehen ist, illustriert er doch den Wert der enantioselektiven Synthese, insbesondere den der hier vorgeschlagenen Verfahren N bzw. O in Tab. 9.

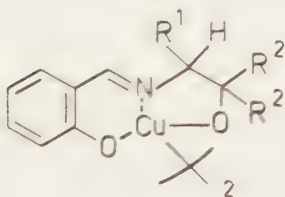
6.2. Die asymmetrische Induktion bei der Addition chiraler und nicht-chiraler Carboalkoxycarbene an 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methyl)-1-propen 84

Bei der katalytischen Zersetzung von Diazoessigestern mit Kupfer oder Kupfersalzen entstehen unter Abspaltung von Stickstoff kupferhaltige Carboalkoxycarbene. Die Addition dieser Elektrophile an Olefine ist bereits seit langem bekannt und wurde vielfach zur Herstellung von Cyclopropanderivaten verwendet⁵⁴. Untersuchungen von W.R. Moser⁵⁵ und japanischen Arbeitsgruppen⁵⁶ ergaben, daß außer dem Carben und dem Olefin auch der Katalysator am Übergangszustand der Addition beteiligt ist. So verlief die Addition von Diazoessigsäureethylester an Styrol unter Verwendung chiraler Katalysatoren wie dem Tri-(1-bornyl-phosphit) Cu (I) 80 (3 % ee)⁵⁵ oder Bis-



(N-(R)- α -phenethylsalicyladiminato) Cu (II) 81 (6 % ee)⁵⁶

zwar nur mit geringer Enantioselektivität, doch war die Tendenz zur asymmetrischen Induktion deutlich erkennbar. Aratani et al. steigerten die optische Induktion durch gleichzeitige Verwendung chiraler Katalysatoren (z.B. 82) und chiraler Diazokomponenten und konnten substituierte Cyclopropan-carbonsäureester mit einer Enantioselektivität von ca. 90 % erhalten. Die Addition verlief zwar enantio-, nicht aber diastereokontrolliert, denn es entstanden trans- und cis-Chrysanthemumester im Verhältnis von rund 3 : 1³⁹.

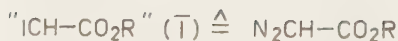


$R^1 = \text{CH}_3$

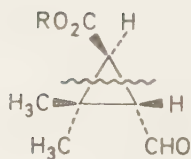
$R^2 = 5\text{-tert.-butyl-2-octyloxyphenyl}$

82

Im Kapitel 6.1. habe ich durch retrosynthetische Analyse drei verschiedene Wege (A, B u. C) zum Aufbau des (1R,3R)-Caronaldehydsäuremethylesters vorgestellt. Weg A wurde bereits bei 6.1. abgehandelt und bestand in der diastereoselektiven Einführung des C-2 in den Cyclopropan-säureester 66a. Im folgenden werde ich auf dem Weg B über eine Alternativsynthese zur Gewinnung von enantiomerenreinem 59 berichten, die sich der Addition nicht-chiraler Diazoessigester (Einführung von C-1) an ein chirales Olefin bedient.

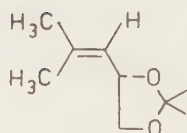
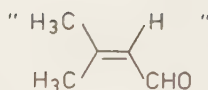


83



59

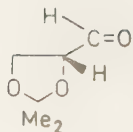
83	R
a	Me
b	Et
c	tBu
d	1-Menthyl
e	d-Menthyl



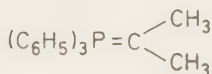
84

Von den als Startverbindungen benötigten Diazoestern wurden 83a und b durch Diazotierung der Glycinesterhydrochloride 83c durch Diazogruppenübertragung auf Carbo-tert.-butoxymethylen-triphenylphosphoran hergestellt⁵⁷.

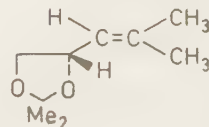
Fragment II ließ sich in Form von 84 durch Wittig-Reaktion von 8 mit 61 in Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -10°C und -78°C synthetisieren und war nach Destillation als farblose Flüssigkeit isolierbar⁵⁸.



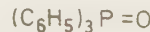
8



61

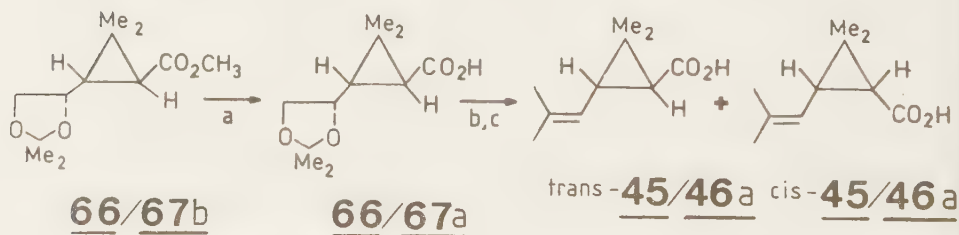


84



Die Addition der Diazoessigester an 84 wurde in homogener Lösung durchgeführt, wobei 84 als Reagens und Solvens für den Katalysator diente. Bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C wurden 83a,b u. c zugetropft, wobei unter Abspaltung von Stickstoff die Cyclopropanierung eintrat. Der Überschuß an 84 wurde nach erfolgter Addition durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch in enantiomerenreiner Form zurückgewonnen. Die Stereochemie der Addition von 83a an 84 wurde eingehender untersucht und soll deshalb ausführlicher besprochen werden. Nach Entfernung des nicht abreagierten Ausgangsmaterials war eine genaue Produktanalyse mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie nicht möglich. Zwar ließen sich die unterschiedlichen Signale der Cyclopropan-CH₃-Gruppen des trans-(1R,3R) (δ= 1.18 u. 1.21 ppm, jeweils s)-66b und des trans-(1S,3S) (δ= 1.27 ppm, s)-Diastereomeren 67b erkennen, doch über die exakten Mengenverhältnisse von 66/67b konnte keine Aussage gemacht werden. Auch an dieser Stelle erwies sich die ¹³C-NMR-Spektroskopie als Mittel der Wahl. Im ¹³C-NMR-Spektrum waren im Bereich von 171-172 ppm 4 Signale vorhanden, deren Maschinenintegration ein Verhältnis von 12.4 (a) : 10.1 (b) : 1.27 (c) : 1.0 (d) lieferte. Die Signale a und b konnten zweifellos, durch Spektrenvergleich mit den nach 6.1. hergestellten Verbindungen, den Carbonyl-C-Resonanzen der Esterfunktion in den trans-konfigurierten Addukten 66/67b zugeordnet werden. Bei den Signalen c und d handelte es sich vermutlich um die cis-Addukte von 66/67b, doch konnte die bloße Existenz dieser ¹³C-Resonanzen nicht als exakter Beweis dafür angesehen werden. Setzt man, unter der Annahme, daß die obige Vermutung dem

tatsächlichen Reaktionsablauf entsprach, die Signale a und c ins Verhältnis, so errechnet sich ein trans/cis-Verhältnis von 9.76 : 1 (91 : 9). Die Quotienten a/b (55 : 45) und c/d (56 : 44) entsprechen dann der jeweiligen asymmetrischen Induktion bei der Bildung des trans- bzw. cis-Diastereomeren. Zur Absicherung dieser spektroskopischen Befunde wurde das erhaltene Addukt quantitativ zur Carbonsäure 66/67a verseift. Der nachfolgende einstufige Abbau der Acetonid-Seitenkette mit Perjodat/Schwefelsäure in Tetrahydrofuran führte zu der Caronaldehydsäure 59/60a, die nach Wittig-Reaktion mit 61 zur Chrysanthemumsäure 45/46a umgesetzt wurde.

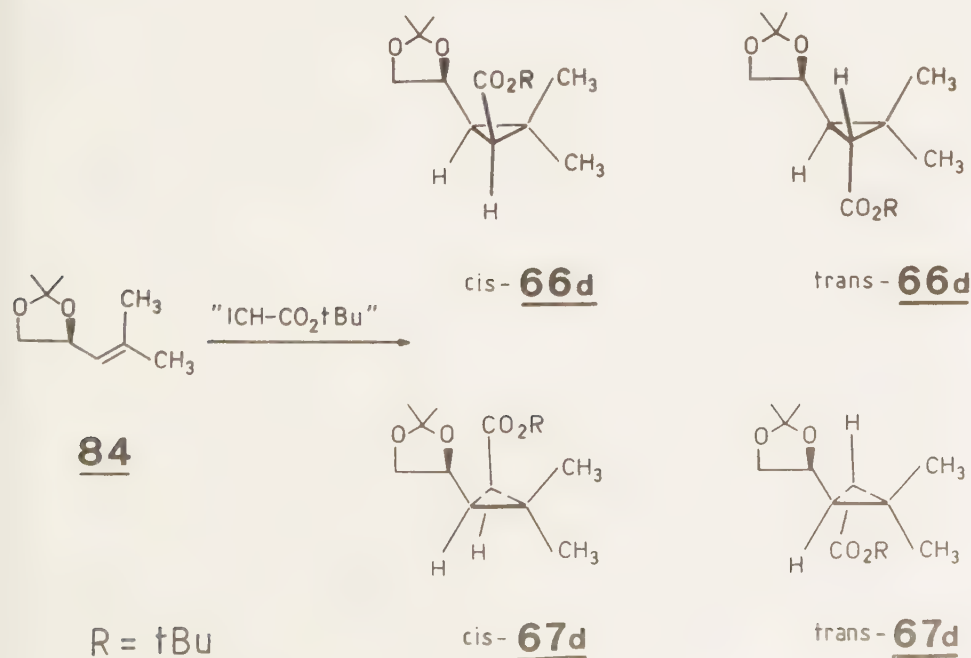


a: 5 % KOH in MeOH, 22°C, 24h, quant.- b: NaJO₄, 2N H₂SO₄/THF, 22°C, 24h, 95 %.- c: Me₂C=PPh₃ 61, 30°C, 1h, 64 %.-

Im ¹H-NMR-Spektrum von 45/46a waren die Signale zweier Olefin-H sichtbar, entsprechend der cis- und der trans-Form von 45/46a, deren Maschinenintegration ein Verhältnis von trans/cis = 93 : 7 ergab. Der Grad der Stereoselektion wurde aus dem Drehwert des isolierten cis/trans-Gemisches von 45/46a ermittelt.

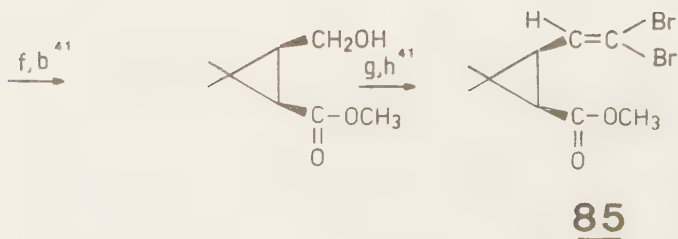
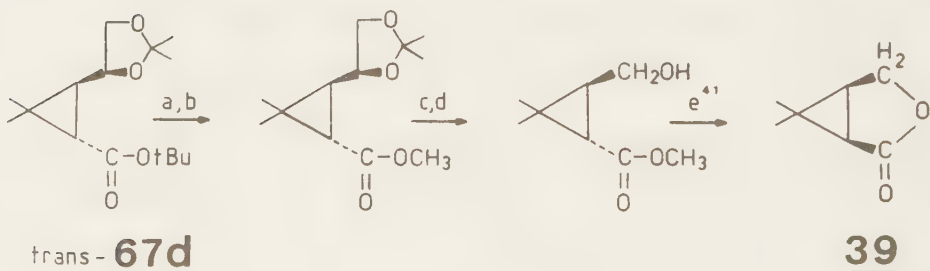
Unter der Annahme, daß sowohl bei der cis- als auch bei der trans-Säure das identische Induktionsverhältnis vorlag, ließ sich ein Enantiomerenverhältnis von trans-45/46a bzw. cis-45/46a von 56 : 44 errechnen. Der Enantiomerenüberschuß betrug somit 12 %, was mit dem durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie ermittelten Wert gut übereinstimmte. Eine Variation des Katalysators und einer damit verbundenen Herabsetzung der Additionstemperatur brachte keinen Selektivitätsgewinn. Auch die Umsetzung von 83b oder c mit 84 lieferte vergleichbare Diastereomerenverhältnisse.

Trotz der wenig selektiven Reaktion, erwies sich 83c als brauchbarer Reaktionspartner. Aus dem cis/trans-Gemisch der Cyclopropane 66/67d kristallisierte nur trans-66d und er-



wies sich als identisch mit dem durch Addition von 61 an 9c erhaltenen Produkt. Die Diastereomerenreinheit des auf diesem Weg erhaltenen 66d wurde durch ein 270 MHz- ^1H -NMR- und ein ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 10 u. 11) bewiesen. In beiden Fällen war nur ein einziger Signalsatz zu erkennen.

Zudem ließ sich durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel auch trans-67d diastereomerenrein erhalten. Diese Verbindung ist deshalb von Bedeutung, da sich aus 67d nach⁴¹ durch selektive Epimerisierung am C-1 Ester der (1R,3R)-Decamethrinsäure 85 darstellen lassen.



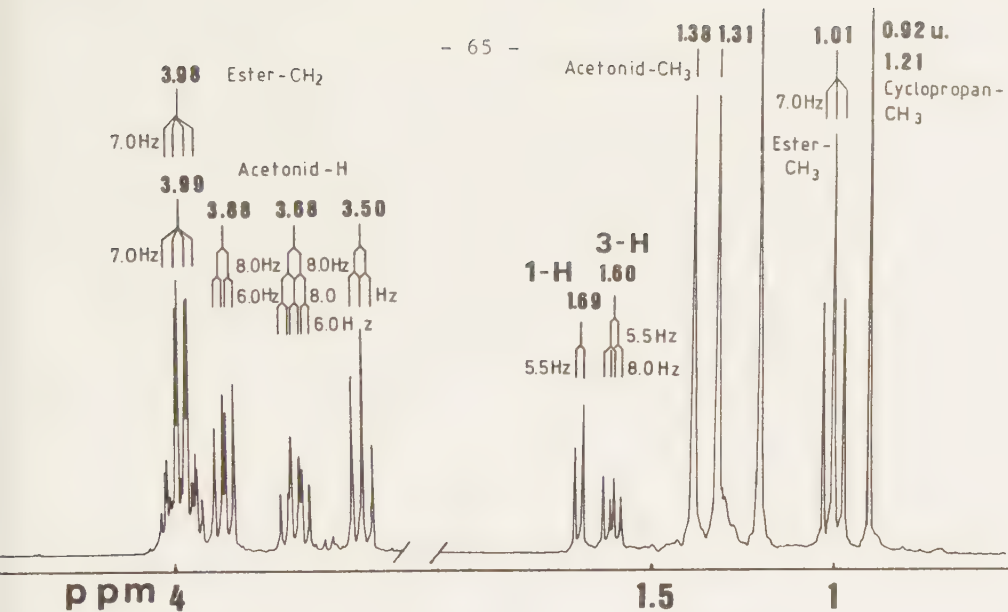


Abb. 10 ^1H -NMR-Spektrum von **66d** bei 270 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard gemessen

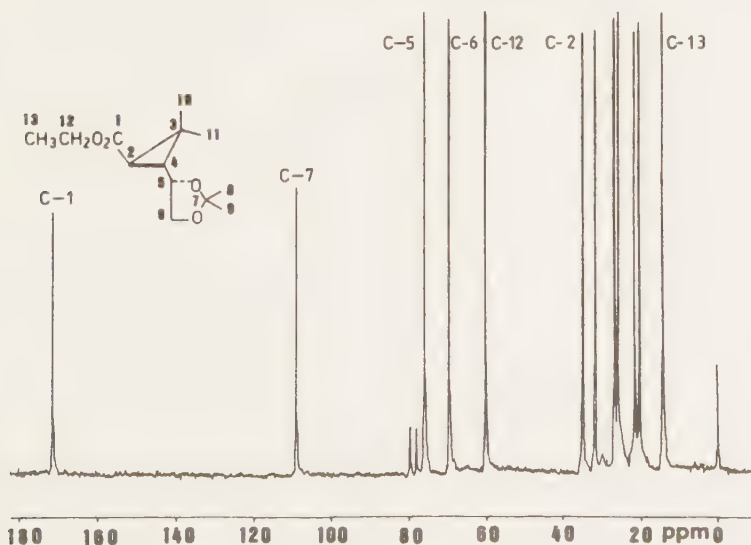
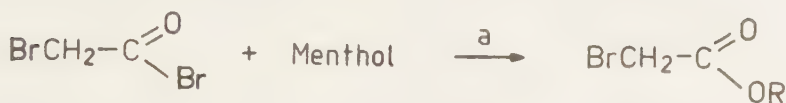


Abb. 11 ^{13}C -NMR-Spektrum von **66d** in CDCl_3 mit TMS als internem Standard gemessen

a: 5 Mol-Äquiv. KOH in MeOH, 65°C, 15h.- b: CH₂N₂, Ether, 22°C, 5 min.- c: NaJO₄, 2N H₂SO₄/THF, 22°C, 24h.- d: NaBH₄, EtOH, 22°C, 15h.- e: 1Mol-Äquiv. tBuOK, Benzol, 80°C, 1h dann H₂SO₄ (konz.), 20°C, 12 min.- f: 3 Mol-Äquiv. KOH in MeOH, 20°C, 1h,- h: 2 Mol-Äquiv. CBr₄, 4 Mol-Äquiv. (C₆H₅)₃P, CH₂Cl₂.-

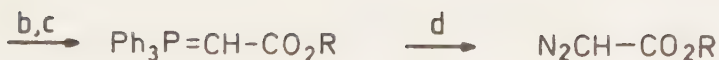
Bei der Addition chiraler Diazokomponenten wie Diazoessigsäure (l)- oder (d)-menthylester 83d,e an 84 ließ sich der Grad an enantioselektiver Steuerung auf 40 % (+) bzw. 19 % (-)-Diastereomerenüberschuß (de) steigern, wobei sich die Beiträge der beteiligten Induktoren gegenüber der alleinigen Verwendung der Acetonid-Einheit als chirales Templat (6 %- 12 % de) nahezu additiv verhielten und von der chiralen Estereinheit die hohe Steuerung ausging. Bei der Herstellung von 83d u. e konnten die literaturbekannten Darstellungsmethoden⁵⁹ nicht reproduziert werden. Deshalb wurde auf altbewährte Analogverfahren zurückgegriffen. Veresterung von Bromacetylbromid mit (l)-(1R,3R,4S)-Menthol bei Raumtemperatur lieferte den Bromessigsäure-(l)-menthylester 86a als farblose Flüssigkeit, die mit Triphenylphosphin in Toluol zu dem entsprechenden Phosphoniumsalz umgesetzt und mit 2N Natronlauge zum kristallinen Carbo-(l)-menthyl-oxymethylentriphenylphosphoran 14d deprotoniert und durch Diazogruppenübertragung in die Zielverbindung 83d überführt wurde. Die spektroskopischen und analytischen Daten von 83d waren mit den in⁵⁹ angegebenen identisch. Die analoge Umsetzung mit

(d)-(1S,3S,4R)-Menthol führte zur Bildung von 83e.



86

86	R
a	l-Menthyl
b	d-Menthyl



14

14	R
d	l-Menthyl
e	d-Menthyl

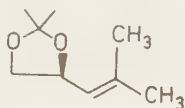
83

83	R
d	l-Menthyl
e	d-Menthyl

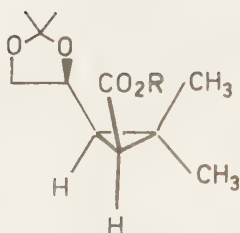
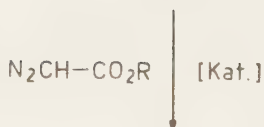
a: Benzol, 1h, 22°C, 30 min., 80°C, 76 %.- b: Toluol, 20h, 111°C, 94 %.- c: 2N NaOH, 45°C, 90 %.- d: 1 Mol-Äquiv. Tosylazid, CH₂Cl₂, 1h, 0°C, 75 %.-

Die in Tab. 9 zusammengefaßten Diastereomerenverhältnisse wurden aus dem Drehwert der durch Abbau erhaltenen Säure 45/46a ermittelt, wiederum unter der Annahme gleicher Induktion in cis- und trans-Reihe.

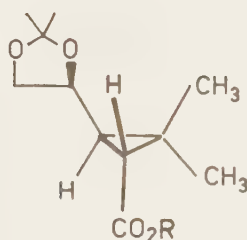
Tab. 9 Diastereomerenverhältnisse von 66/67b, c, d, e u. f
bei der Addition von N_2CH-CO_2R an 84



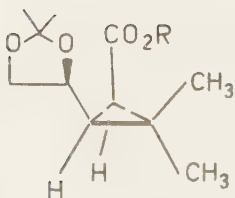
84



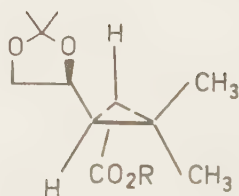
cis- **66**



trans- **66**



cis- **67**



trans- **67**

Exp. Nr.	R	Katalysator ^a	Mol-Äquiv. b	Temp. (°C)	Reaktionszeit (min.)	Produkte	66 : 67	Verhältnis ^c de (+/-) %	trans : cis	(α) _D ²² 45/46a ^d
1	CH ₃	A	0.012	100	130	cis/trans 66/67b	56 : 44	12 (+)	93 : 7	+ 3.5
2	CH ₃	B	0.012	50	250	cis/trans 66/67b	53 : 47	6 (+)	93 : 7	+ 2.7
3	CH ₃	C	0.012	20	250	cis/trans 66/67b	53 : 47	6 (+)	93 : 7	+ 2.7
4	CH ₂ CH ₃	A	0.012	100	130	cis/trans 66/67c	55.5 : 44.5	11 (+)	93 : 7	+ 3.4
5	C(CH ₃) ₃	A	0.010	100	130	cis/trans 66/67d	55.5 : 44.5	11 (+)	95 : 5	+ 3.2
6	(-)-Menthyl	A	0.017	100	130	cis/trans 66/67e	70 : 30	40 (+)	80 : 20	+ 15.0
7	(+)-Menthyl	A	0.017	100	130	cis/trans 66/67f	40.5 : 59.5	19 (-)	98 : 2	- 4.9

^a A = Kupfer (II)-acetylacetonat (Bis-(2,4-pentandionato)-kupfer); B = Kupfer (I)-chlorid;

C = Kupfer (II)-trifluoracetylacetonat (Bis-(1,1,1-trifluor-2,4-pentandionato)-kupfer).

^b von Katalysator (A, B oder C) bezogen auf W₂CH-CO₂R

^c 66/67 : Errechnet aus dem Diastereomerenverhältnis des isolierten cis/trans-45/46a in Kombination mit

den Daten der spezifischen Drehung der reinen Enantiomeren (45a (d, trans): (α)_D²² = 25.8° (c = 2.48,

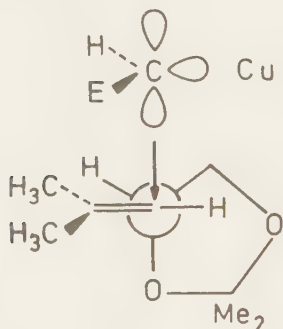
CHCl₃)⁵³; 45 (d, cis): (α)_D²² = 83.3° (c = 1.6, CHCl₃)⁶⁰); trans/cis: bestimmt durch ¹H-NMR (Vinyl-H von

45/46a, jeweils dsept.): cis-45/46a : δ = 5.35 ppm; trans-45/46a : δ = 4.90 ppm.

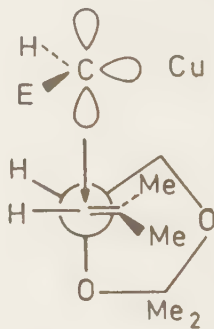
^d in CHCl₃, c = 2 - 3.5

Eine Rationalisierung der bei der Addition elektrophiler Carbene an 84 beobachteten Stereoselektion ist in Schema 6 aufgezeigt.

Schema 6



84 A



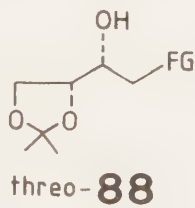
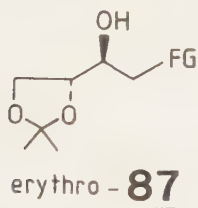
84 B

Infolge des antiperiplanaren Effektes⁴⁸ darf man einen antiperiplanaren Angriff der Carbene zur nachbarständigen CO-Bindung erwarten. Dies führt wie schon auf S.50 diskutiert zu den Übergangszuständen 84 A und 84 B, wobei letzterer mit ca. 55 : 45 bevorzugt ist. Zudem sollte die Addition aufgrund sterischer Pression der eintretenden Esterfunktion gegenüber der Acetonid-Einheit überwiegend unter Bildung trans-konfigurierter Cyclopropaneester verlaufen. Diese enantiofaciale Selektion ist mit ca. 95 : 5 weit ausgeprägter als die diastereofaciale Steuerung zugunsten von 84 B.

7. 1,4-Additionen an 9/10 und 11

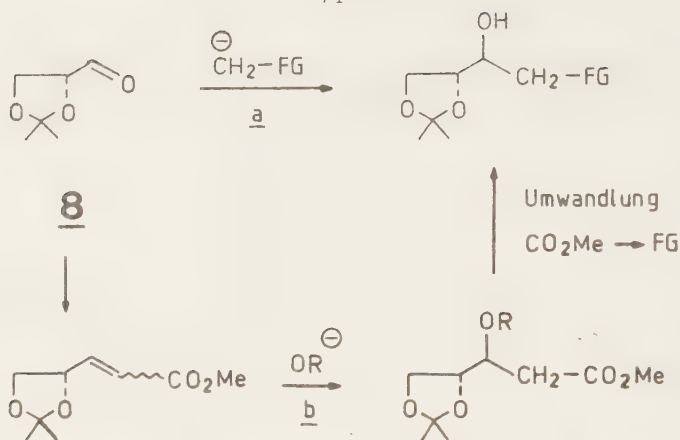
7.1. Die Addition von Alkoholen an 9/10

Die threo- oder erythro-kontrollierte Kettenverlängerung von 8 (und Analogen) zu Derivaten des Strukturtyps 87/88 gewinnt in der Monosaccharidsynthese zunehmend an Bedeutung.



Prinzipiell sind hierzu zwei Verfahren denkbar:

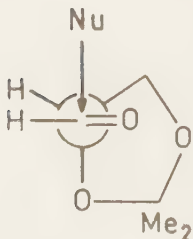
- Addition von funktionalisierten und damit zur Kettenverlängerung geeigneten Organometallderivaten an 8 oder ähnliche Aldehyde.
- Addition von OH⁻ oder Alkoxiden an die 3-Position von 9/10.



9/10

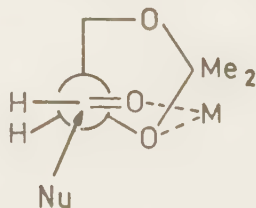
a) Bei der Addition von Carbanionen an 8 sind die Übergangszustände A (Cram-Felkin-Anh-Modell) und B (cyclisches Cram-Modell) denkbar, die zu den Produkten 87 und 88 führen. In der Regel wird A bevorzugt. Zur Dokumentation letzterer Aussage sind in den Tab. 10, 11 u. 12 einige Beispiele für die Addition von Organometall-Derivaten an 8 zusammengefaßt. Ferner soll aus jeder Tab. ein Beispiel die Anwendungsmöglichkeiten aufzeigen⁶¹.

Cram



(A)

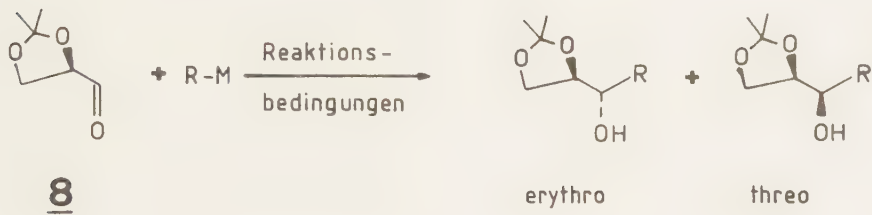
Anti-Cram (cyclisches-Cram)



(B)

Tab. 10⁶¹

Kondensation von 8 mit lokalisierten Carbanionen



Exp. Nr.	R	M	Reaktions- <u>erythro:threo</u> bedingungen		Lit.
1	CH ₃	MgI ^a o. MgBr	Et ₂ O/0°C ^a , -50°C	67:33	62 ^a , 63
2	CH ₃	Li	Et ₂ O/-50°C	60:40	63
3	-(CH ₂) ₃ CH ₃	MgBr	Et ₂ O/-78°C	75:25	63
4	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Li	Et ₂ O/-78°C	69:31	63
5	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Ti(Oi-Pr) ₃	Et ₂ O/ 22°C	90:10	63
6	C ₆ H ₅	MgBr o. Li	Et ₂ O/-78°C	48:52	63
7	C ₆ H ₅	0.5 Zn	Et ₂ O/-40°C	79:21	63
8	C ₆ H ₅	Ti(Oi-Pr) ₃	Et ₂ O/-78°C	24:76	63
9	C ₆ H ₅	Ti(Oi-Pr) ₃	THF /-78°C	9:91	63
10	Me ₂ S [⊕] -CH ₂ [⊖]	---	THF-DMSO/-13°C	60:40 ^b	64
11	Me ₂ S [⊕] (O)-CH ₂ [⊖]	---	THF-DMSO/ 22°C	70:30 ^b	64
12	H ₂ C=CH	MgCl	THF/21°C-60°C	60:40	65
13	HC≡C	MgBr	THF /22°C	44:56	66

Fortsetzung Tab. 10

14	Br_3C	SnBrF_2	$\text{DMSO}/22^\circ\text{C}$	75:25	67
15	Cl_3C	--- ^c	$\text{Cl}_4\text{C}-\text{Cl}_3\text{CH}$	67:33	68
16	$(\text{EtO})_2\text{CHC}\equiv\text{C}$	MgBr	--- ^d	$\text{H} : \text{M}^e$	69
17	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}(\text{OEt})_2$	Li	$\text{THF}/-70^\circ\text{C}$	70:30	70

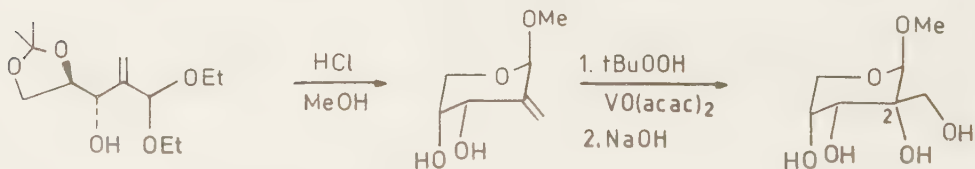
^a Die Zuordnung vom Haupt- und Mindermengenisomeren erfolgte durch Vergleich.

^b Produkte sind die entsprechenden Epoxide

^c Die Darstellung des Nukleophils erfolgte elektrochemisch.

^d Genaue Reaktionsbedingungen wurden nicht angegeben.

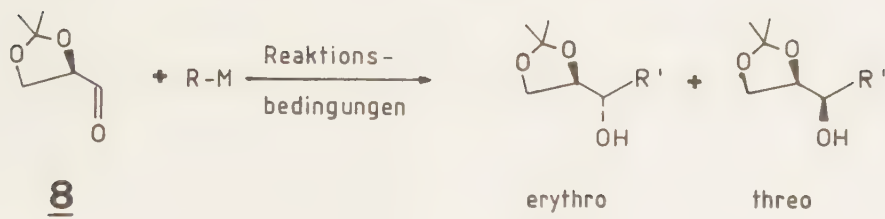
^e H = Hauptprodukt, M = Mindermengenprodukt;



(Tab. 10, Exp.-Nr. 17)

Methyl-Hamamelosid

Tab. 11⁶¹ Kondensation von 8 mit Allyl-Anionen



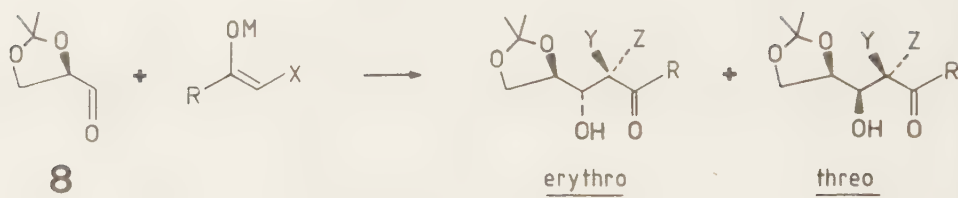
Exp. Nr.	R-M	Reaktions- bedingungen	R'	<u>erythro:threo</u>	Lit.
1	Allyl-MgBr	Et ₂ O/-78°C	Allyl	60:40	63
2	Allyl-Ti(Oi-Pr) ₃	THF/-100°C	Allyl	71:29	63
3	(Allyl) ₂ Cr	THF/25°C	Allyl	70:30	63
4	(Allyl) ₂ Zn	Et ₂ O/-78°C	Allyl	84:16	63
5	(Allyl) ₂ Zn	THF/-78°C	Allyl	91: 9	63
6	Allyl-I/SnF ₂	DMI ^a -DMF/0°C	Allyl	81:19	71
7		THF/-100°C		100: 0 ^c	72

^a DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon

^b Imd = 1-Methyl-benzimidazol

^c ungefähr 8 % Reaktionsumsatz wurde beobachtet

Tab. 12⁶¹ Aldolkondensationen mit 8

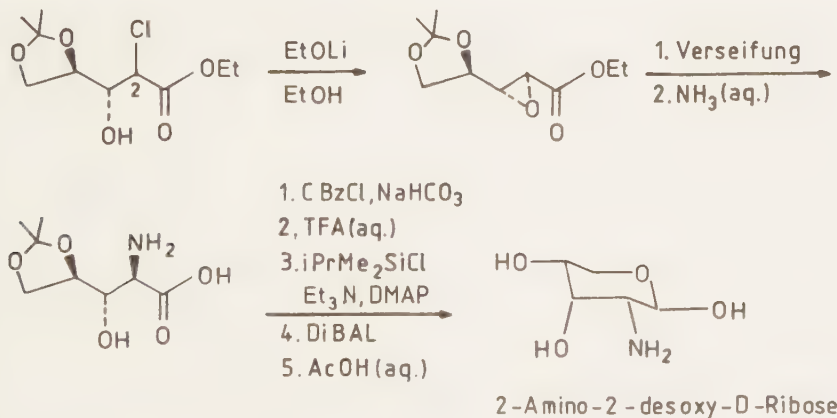


Exp. Nr.	M	R	X	Y	Z	<u>erythro:threo</u>	Lit.
1	Li	OMe	H	H	H	85:15	73
2	BPh ₂ ^a	OEt	H o. HgOAc	H	H	93: 7 (>90:10) ^b	74
3	Li		H	H	H	66:34	73
4	Li	tBu	H	H	H	>95:>1	73
5	Li		H	H	H	66:34	73
6	Li	OMe	Me	Me H	H Me	40: 0 60: 0	73
7	Li		Me	Me H	H Me	0:15 85: 0	73
8	Li		Me	Me H	H Me	0:15 85: 0	73
9	Li		Me	Me H	H Me	47: 5 17:31	73

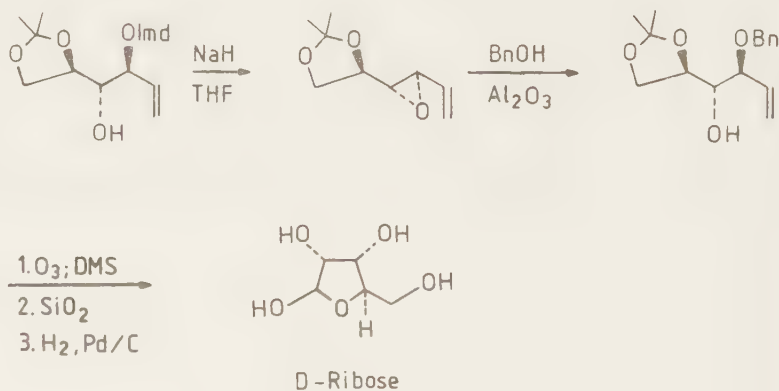
Fortsetzung Tab. 12

10	ZnCl ^c	OEt	Cl	Cl H	H Cl	80:20 ^d	75
----	-------------------	-----	----	---------	---------	--------------------	----

- a dargestellt durch Mischen von $\text{EtOC}\equiv\text{CH}$, Ph_2BOH und $\text{Hg}(\text{OAc})_2$
- b Produkt mit acetylierter Hydroxylgruppe
- c dargestellt durch Behandlung von $\text{EtOC}\equiv\text{CH}$ mit HgCl_2 und Pyridinium-N-oxid, dann Zn
- d erythro/threo-Produkte wurden isoliert als ein Epimerengemisch der Chloride

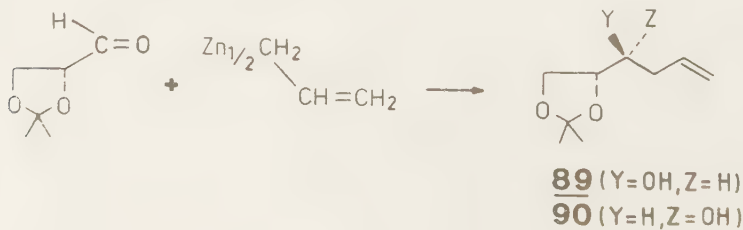


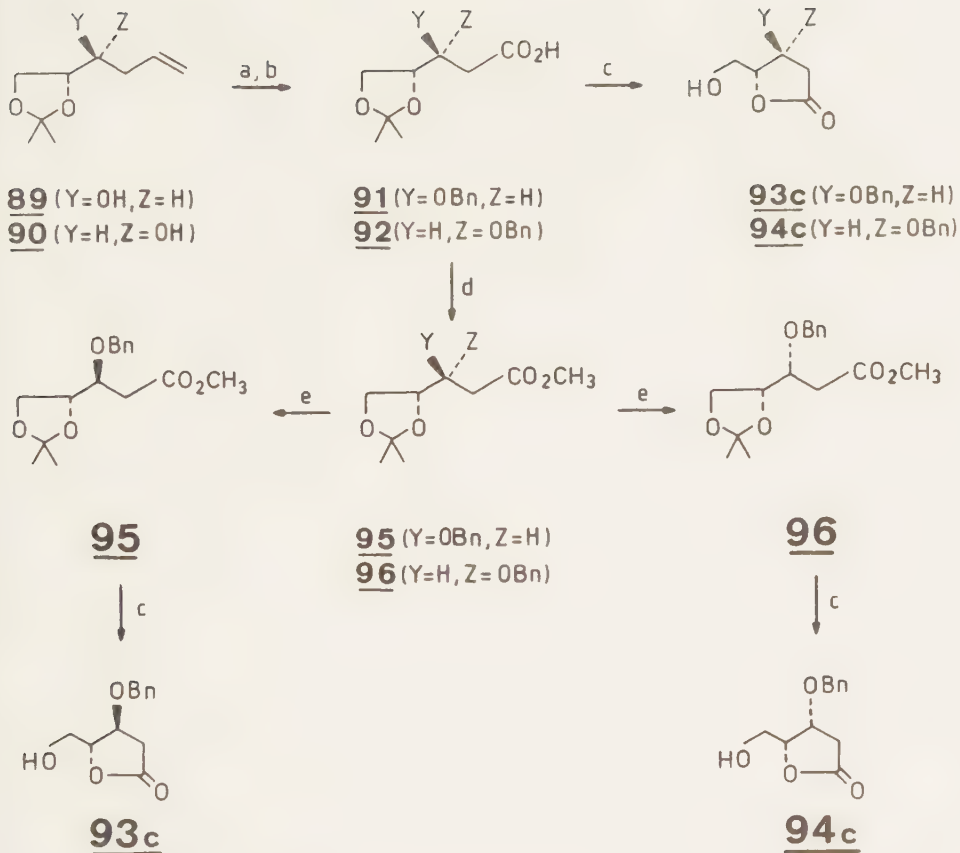
(Tab. 12, Exp.-Nr. 10)



(Tab. 11, Exp.-Nr. 7)

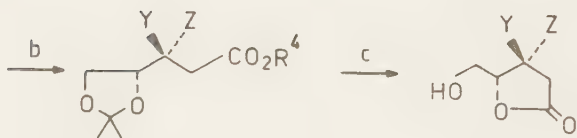
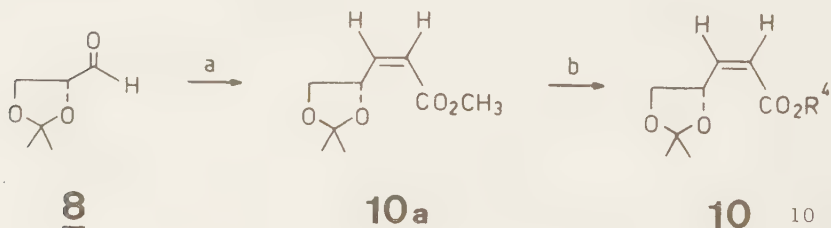
Wie aufgrund der Literaturanaloga zu erwarten (Tab. 11), vereinigt sich Diallylzink mit 8 selektiv zum erythro-Diolderivat 89⁶³. Nach Benzylierung der Hydroxyl-Funktion und nachfolgender Lemieux-Spaltung der endständigen Olefineinheit wurde 89 im Gemisch mit dem Mindermengen-Isomeren 90 in die 3-Benzoyloxy-carbonsäuren 91/92 und anschließend in die γ -Lactone 93/94c überführt. Die Trennung der Isomeren gelang säulenchromatographisch auf der Stufe der Methylester 95/96 oder der Lactone 93/94c. 89/90 und damit auch sämtliche Folgeprodukte wurden bereits früher durch Korrelation mit bekannten Verbindungen konfiguratив eindeutig festgelegt⁶³.





a: NaH, PhCH₂Br, DMF, -10°C, 20 min., 22°C, 1h, 90 %.- b: NaJO₄, KMnO₄, Aceton, 10°C, 20h, 87 %.- c: 2N H₂SO₄/Acetonitril, 22°C, 3h, quant.- d: CH₂N₂, Ether, 22°C, 5 min., quant.- e: SiO₂, Pentan/Ether = 4 : 1.-

b) Ein Alternativweg zu Derivaten vom Typ 87/88 besteht in der basenkatalysierten 1,4-Addition von Alkoholen an Acryl-ester 9/10 (Tab. 13). Ähnliche Reaktionen, allerdings unter $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ -Katalyse, wurden bereits von Seebach beschrieben; reiches Material liegt auch über Aminadditionen an 9/10 und analoge Derivate vor⁷⁶. Alle diese Nukleophile befolgen wie die Organometall-Derivate das Cram-Felkin-Anh-Modell A, sodaß nunmehr das threo-Produkt 88 entsteht.



97 (Y = H, Z = OR^4)

98 (Y = OR^4 , Z = H)

94 (Y = H, Z = OR^4)

93 (Y = OR^4 , Z = H)

<u>10</u>	R^4
a	Me
b	Et
c	CH_2Ph

<u>93/94</u>	R^4
<u>97/98</u>	
a	Me
b	Et
c	CH_2Ph

a: $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$, MeOH, 0°C , 30 min., 95 %.-

b: NaOR^4 , R^4OH , -78°C bis $+60^\circ\text{C}$, 6-720 min., > 85 %.-

c: 2N H_2SO_4 /Acetonitril, 22°C , 3h, quant.-

Tab. 13 Diastereomerenverhältnisse 97/98 bzw. 93/94 bei
der Addition von NaOR⁴ an 10

Exp. Nr.	R ⁴	Mol- Äquiv. ^a	Temp. (°C)	Reakt.- zeit (min.)	Umsatz ^b (%)	Pro- dukte	Verhältnis ^c <u>97:98</u>
1	CH ₃	0.1	60	180	vollst.	97a/98a	50:50
2	CH ₃	0.1	25	420	80	97a/98a	66:34
3	CH ₃	0.1	0	420	60	97a/98a	79:21
4	CH ₃	0.1	-20	720	40	97a/98a	89:11
5	CH ₃	0.1	-50	720	20	97a/98a	92: 8
6	CH ₃	0.1	-78	720	10	97a/98a	>95: 5
7	CH ₃	1.0	25	6	vollst.	97a/98a	60:40
8	CH ₃	1.0	0	6	vollst.	97a/98a	75:25
9	CH ₃	1.0	-20	6	vollst.	97a/98a	85:15
10	CH ₃	1.0	-50	6	vollst.	97a/98a	91: 9
11	CH ₃	1.0	-78	60	vollst.	97a/98a	>95: 5
12	CH ₂ CH ₃	1.0	0	6	vollst.	97b/98b	63:37
13	CH ₂ CH ₃	1.0	-50	60	vollst.	97b/98b	86:14
14	CH ₂ Ph	0.1	0	720	0	97c/98c	---
15	CH ₂ Ph	1.0	-10	120	vollst.	97c/98c	76:24

^a von NaOR⁴ bezogen auf 10

b laut $^1\text{H-NMR}$ (Vinyl-H von 10), Ausbeute an 97 + 98 stets >85 %.

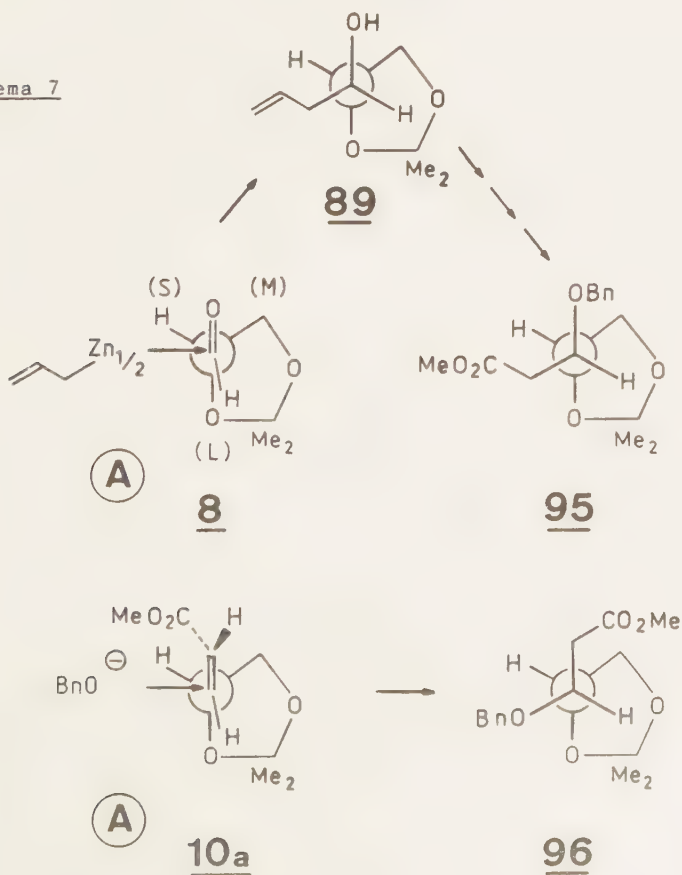
c bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ bei 97/98a (OMe-Singulett bei $\delta = 3.45$ (97)/3.42 (98) in CDCl_3 , TMS); $^{13}\text{C-NMR}$ bei 97/98b (C-4 : $\delta = 36.10$ (97)/37.52 (98) in CDCl_3 , TMS) und 97/98c (C-3 : $\delta = 35.98$ (97)/37.31 (98) in CDCl_3 , TMS).



Abb. 12 Kristallstruktur von 94a

Diese Umkehr der Produktkonfiguration durch die Vertauschung der nukleophil eingeführten Reste wurde am Beispiel des O-Benzylethers 95/96 demonstriert (Schema 7). Die auf den Wegen 1 und 2 ohne Trennung gewonnenen Produkte 95/96 enthalten als MindermengenkompONENTEN jeweils das entgegengesetzt konfigurierte Isomere (also 95 ca. 10 % 96 und 96 ca. 30 % 95). Säulenchromatographische Trennung von 97/98 und Umcyclisierung lieferte 93/94, deren Derivate 93c und 94c sich als identisch mit den auf dem ersten Weg erhaltenen Verbindungen erwiesen. Für 94a liegt zudem eine Kristallstrukturanalyse vor (Abb. 12).

Schema 7



Die Untersuchung der Alkoholat-Addition lieferte folgende Detailinformationen:

1.) Der Addition an die Doppelbindung in 10 geht eine rasche Umesterung voraus, die zu > 95 % abgeschlossen ist, bevor nennenswerte Mengen von 97/98 vorliegen.

2.) Das Produktverhältnis 97/98 (Tab. 13) hängt in erster Linie von der Reaktionstemperatur ab; nennenswerte Selektivitäten zeigen sich erst unterhalb von -50°C . Vollständiger Umsatz läßt sich bei tiefer Temperatur nur durch den Einsatz molarer Alkoxidmengen erzielen (Tab. 13); beim Übergang von OMe über OEt zu OCH_2Ph sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich ab (Tab. 13, Exp.-Nr. 10, 13, 15). Nur OMe läßt sich bei -78°C noch in akzeptabler Zeitspanne an 10 addieren; bei OEt ist diese Grenze schon bei -50°C erreicht (Exp.-Nr. 13), während OCH_2Ph unterhalb von -20°C nur noch die Umesterung eingeht. Bei gleicher Temperatur (Exp.-Nr. 4 u. 9) sind die Selektivitätsunterschiede gering. Abb. 13 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des bei der Addition von Methylat an 10 bei -78°C (Exp.-Nr. 11) erhaltenen 97a im Vergleich zum durch säulenchromatographische Trennung isolierten 98a (Abb. 14).

3.) Die Reaktion verläuft unter kinetischer Kontrolle; 97a setzt sich mit Natriumbenzylat bei Raumtemperatur nur unter Umesterung zu 99, nicht aber Austausch der 3-OMe-Gruppe um. Analoges gilt auch für 97c und Natriummethylat. Die Methanolataddition an Ester vom Typ 10 stellt somit eine brauchbare Ergänzung zur diastereoface-kontrollierten Aldol-

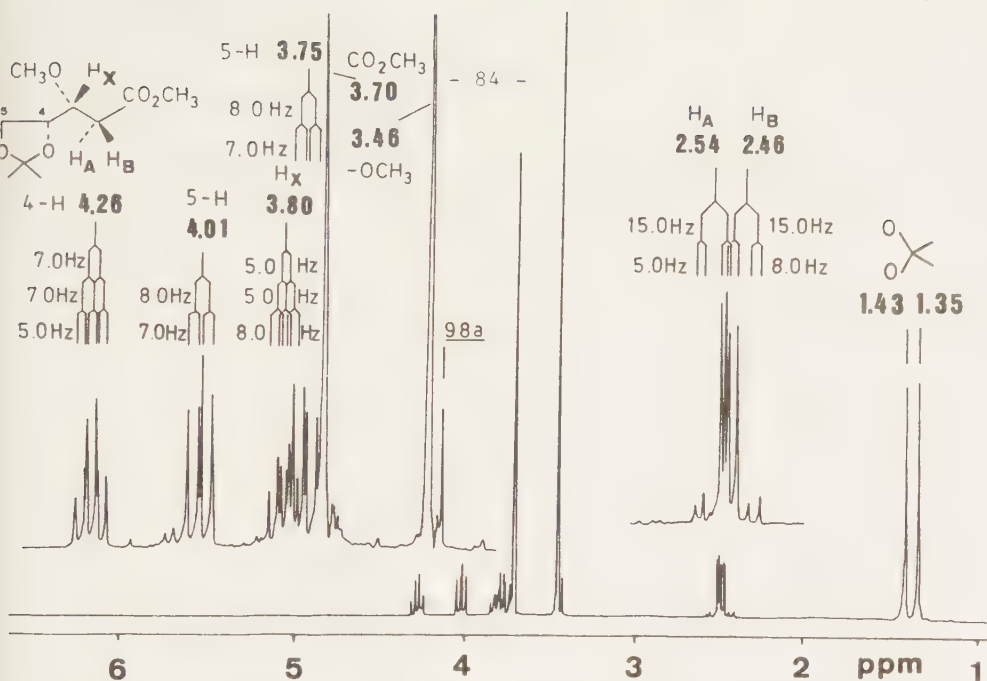


Abb. 13 ¹H-NMR-Spektrum von 97a bei 270 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard gemessen

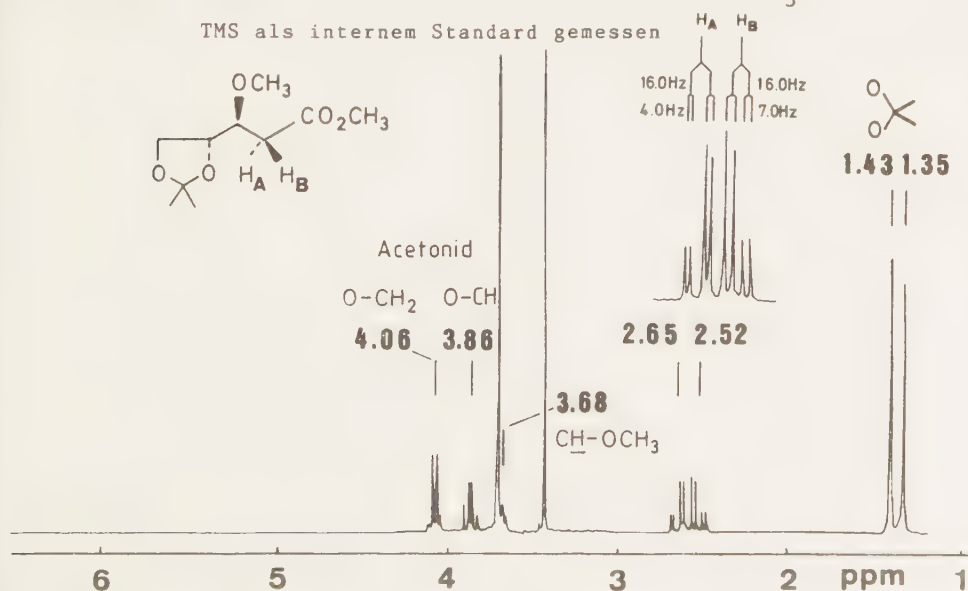
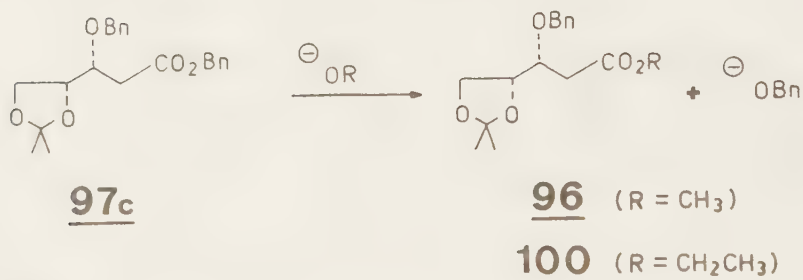
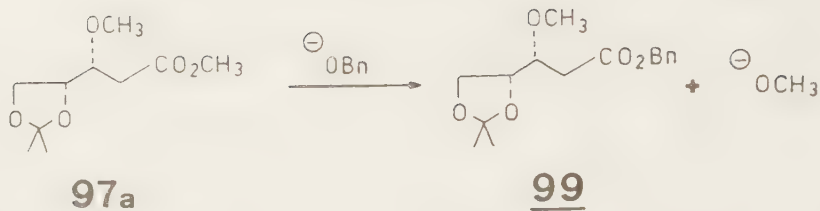


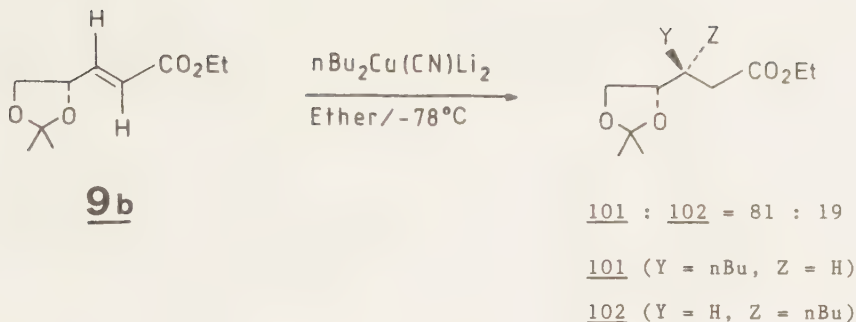
Abb. 14 ¹H-NMR-Spektrum von 98a bei 270 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard gemessen



addition⁷⁷ dar, die sich zudem durch einfache Bedingungen und wohlfeile Reagenzien auszeichnet. Außerdem ist die Methylether-einheit eine stabile und nach Umwandlung der Estergruppe zu-verlässig entfernbare Hydroxyl-Schutzgruppe⁷⁸.

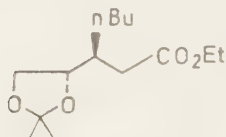
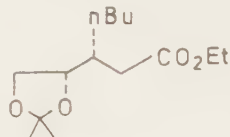
7.2. Die Addition von Cupraten an 9 und 11

Cuprate vom allgemeinen Typ $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ (Lipshutz-Cuprate) reagieren mit α,β -ungesättigten Carbonylsystemen im Gegen-satz zu Magnesium- (Grignard-Reagenzien) oder Lithiumorgany-len (1,2- und 1,4-Addition) ausschließlich im Sinne einer 1,4-Addition⁷⁹, die im Falle von 9b stereoselektiv verläuft. Von den beiden möglichen Addukten 101/102 wird 101 deutlich be-vorzugt (Tab. 14).



Eine Konfigurationszuordnung war aber auf der Stufe von 101/102 nicht möglich, da sich die gebildeten Diastereomeren im 80 MHz- ^1H -NMR zu wenig unterscheiden. Erst nach säurekatalytischer Umwandlung in die γ -Lactone 103/104 waren die Diastereomeren säulenchromatographisch trennbar und zeigten unterschiedliche chemische Verschiebungen des 5-H-Signals. Die beiden H der Hydroxymethyl-Funktion am C-5 sind diastereotop und bilden mit dem 5-H im ^1H -NMR ein ABX-System. Bei der Analyse desselben beobachtet man, daß in 103 und 104 die Kopplungskonstanten (J_{AB} , J_{AX} und J_{BX}) und die Verschiebungen der Protonen H_A und H_B identisch sind. Nur für H_X sind Resonanzsignale bei $\delta = 4.25 \text{ ppm}/\delta = 4.53 \text{ ppm}$ (Tab. 15) erkennbar, deren Maschinenintegration ein Verhältnis von 76/24 liefert. Alkylgruppen üben an Fünfringen einen kräftigen hochfeldverschiebenden Einfluß auf cis-vic. H aus und sind gegenüber trans-vic. H praktisch ohne Effekt⁸³. Damit kann dem Hauptisomeren die Struktur 103 zugeordnet werden. Die Acetylierung von 103/104 zu 105/106 verstärkt die Verschiebungsdifferenz der 5-H. Das 5-H in 105 erscheint um ca. 0.5 ppm bei höherem Feld als in 106 (Abb. 15 u. 16, Tab. 15).

Tab. 14 Diastereomerenverhältnisse 101/102 bei der Addition von n-Butylcupraten an 9b in Diethylether

101102

Exp. Nr.	Methode ^a	Temp. (°C)	Reakt.- zeit (min.)	$(\alpha)_D^{22}$	Verhältnis ^b	Ausb. %
					<u>101:102</u>	
1	A	-78	60	8.8	71:29	11
2	B	-78	60	8.9	72:28	13
3	C	-78	60	8.9	72:28	20
4	D	-78	60	9.6	81:19	34

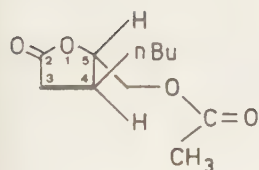
^a Methode A: 9b; nBuLi, Cu(I)J, BF₃·OEt₂ (jeweils 2 Mol-Äquiv. bezogen auf 9b)⁸⁰;

Methode B: 9b; nBuLi:Cu(I)J (2.2:1.1 Mol-Äquiv. bezogen auf 9b)⁸¹;

Methode C: 9b; nBuLi:Cu(I)J:nBu₃P (1.05:1.05:2.30 Mol-Äquiv. bezogen auf 9b)⁸²;

Methode D: 9b; nBuLi:CuCN (2.2:1.1 Mol-Äquiv. bezogen auf 9b)⁷⁹.

^b Ermittlung erfolgte nach Abbau zu 103/104 aus $(\alpha)_D^{22}$ ($c = 3.7-4.7$) durch Korrelation mit den Drehwerten der reinen Diastereomeren; 103: $(\alpha)_D^{22} = 60.5^\circ$ ($c = 4.66$, CHCl₃), 104: $(\alpha)_D^{22} = 24.9^\circ$ ($c = 4.36$, CHCl₃).



105

$\text{CH}_2\text{-OAc}$ u.
 $\text{CH-CH}_2\text{OAc}$ (5-H)
5-H **4.27**

$\text{CH}_2\text{-C=O}$
u. CH-nBu

2.08
 COCH_3

nBu

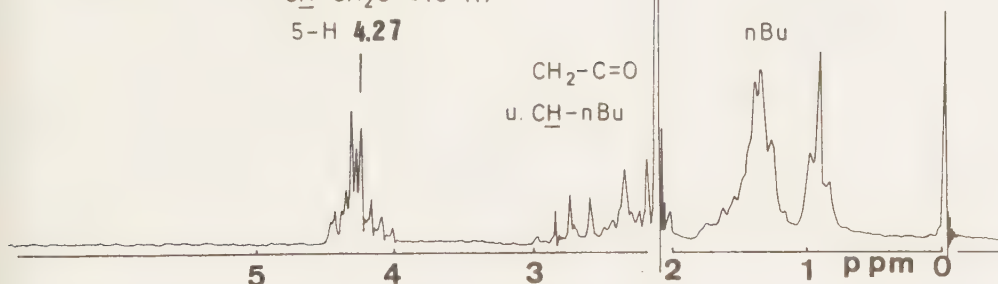
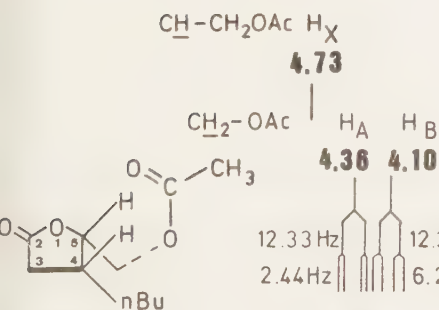


Abb. 15 ^1H -NMR-Spektrum von **105** bei 80 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard gemessen



106

$\text{CH-CH}_2\text{OAc}$ H_X
4.73

$\text{CH}_2\text{-OAc}$ H_A H_B
4.36 4.10

12.33 Hz
2.44 Hz
12.33 Hz
6.23 Hz

$\text{CH}_2\text{-C=O}$
u. CH-nBu

2.08
 COCH_3

nBu

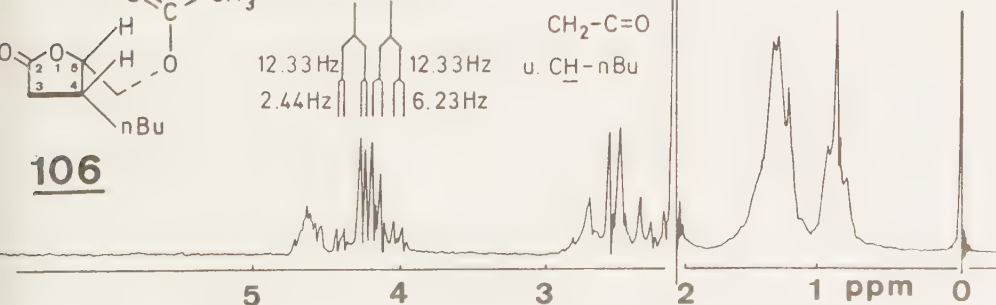
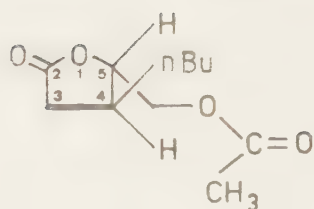
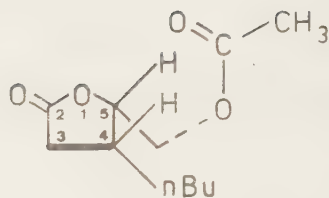


Abb. 16 ^1H -NMR-Spektrum von **106** bei 80 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard gemessen

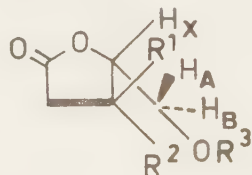


105



106

Tab. 15 Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten
der ABX-Systeme in 103/104a bzw. 105/106

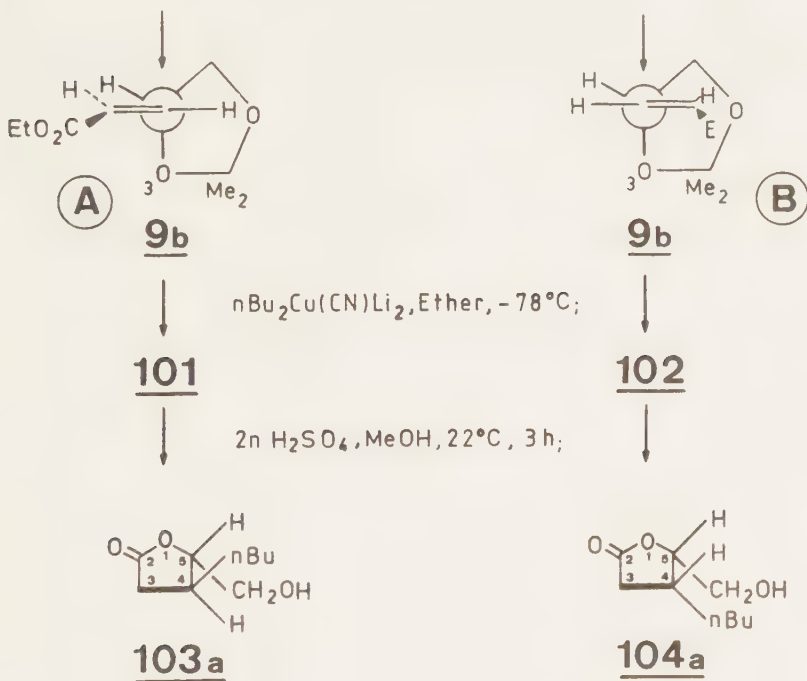


Nr.	R ¹	R ²	R ³	J _{AB} (Hz)	J _{AX} (Hz)	J _{BX} (Hz)	δ _A ^a	δ _B ^a	δ _X ^a
103a	nBu	H	H	12.7	2.7	4.5	3.87	3.61	4.25
104a	H	nBu	H	12.7	2.7	4.5	3.87	3.61	4.53
105	nBu	H	Ac	12.3	2.4	6.2	4.35	4.11	4.27
106	H	nBu	Ac	12.3	2.4	6.2	4.35	4.11	4.73

^a in CDCl₃ gemessen

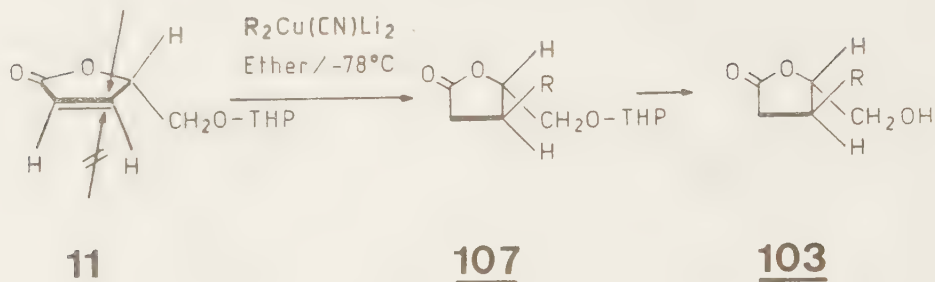
Infolge des "antiperiplanaren"-Effektes⁴⁸ ist auch hier in
Analogie zur Addition von 61 an 9b ein anti-Angriff zum O-3

wahrscheinlich. Dies führt über die Übergangszustände A bzw. B zu 101 bzw. 102, wobei A bevorzugt ist.

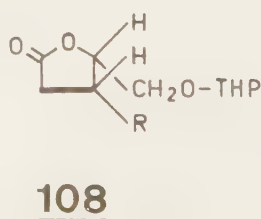
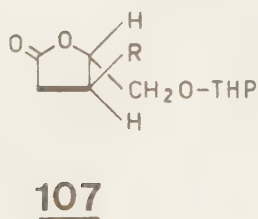


Erfreulicherweise ließ sich die diastereoselektive C-C-Verknüpfung auch auf γ -substituierte Butenolide ausdehnen: Bei der Umsetzung von 11 mit n -Butyl-, Phenyl- u. Methylcuprat entstanden ausschließlich die *trans*-Addukte 107 (Tab. 16). Nach Entfernung der THP-Schutzgruppe mit 2N Schwefelsäure in Methanol war das auf diesem Weg gewonnene 103 identisch mit dem Hauptisomeren des durch Addition von n -Butylcuprat an 9b über Übergangszustand A erhaltenen Produktes. Die ^1H - u. ^{13}C -NMR-Daten stehen mit der Struktur und den Diastereomerenver-

hältnissen von 103a,b u. c im Einklang.



Tab. 16 Diastereomerenverhältnisse 107/108 bzw. 103/104 bei der Addition von $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ an 11 in Diethylether



Exp. Nr.	R	Methode ^a	Temp. (°C)	Reakt.-zeit (min.)	Pro- dukte	(α) _D ²²	Verhält- nis <u>107:108</u> ^b	Ausb.%
1	nBu	A	-78	60	107/108a	27.5	89:11	6
2	nBu	B	-78	60	107/108a	29.7	94: 6	15
3	nBu	C	-78	60	107/108a	30.2	96: 4	23
4	nBu	D	-78	60	107/108a	30.9	>98: 2	51
5	C ₆ H ₅	D	-78	60	107/108b	28.3	>98: 2	18

Fortsetzung Tab. 16

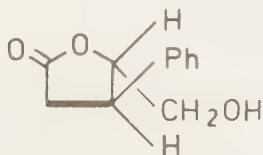
6	CH ₃	D	-78	60	107/108c	29.1 ^c	>98: 2	7
---	-----------------	---	-----	----	----------	-------------------	--------	---

^a Methode A-D: siehe ^a Tab. 14; nBuLi = RLi;

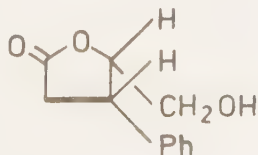
^b Ermittlung erfolgte nach Abbau zu 103/104 aus (α)_D²² (c_D 2-4) durch Korrelation mit den Drehwerten der reinen Diastereomeren: s. Tab. 14; bei Exp.-Nr. 4 u. 5 zusätzlich durch ¹³C-NMR-Spektroskopie;

^c Angabe ungenau, da 107c nicht analysenrein erhalten werden konnte

Eine Unterscheidung zwischen dem cis- und dem trans-Addukt ist bei 103/104b auch durch Analyse des im ¹H-NMR-Spektrum auftretenden ABX-Systems möglich. Vergleicht man die Verschiebungen des H_A, H_B und H_X von 103a und 103b, so wirkt der Phenylrest in 103b dominierend auf die Signallage des 5-H ein ($\Delta\delta_X = 0.25$ ppm), während die der Protonen H_A und H_B nahezu unverändert bleibt (Tab. 17). Beim cis-Addukt 104b sollte der Phenyleffekt auf die Verschiebung der diastereotopen Protonen H_A und H_B einen dominierenden Einfluß ausüben. Diese Beobachtungen sind nur mit der Struktur von 103b vereinbar.

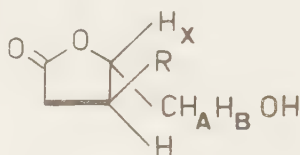


103b



104b

Tab. 17 Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten
der ABX-Systeme in 103a, b u. c



103

103	R	J_{AB} (Hz)	J_{AX} (Hz)	J_{BX} (Hz)	δ_A^a	δ_B^a	δ_X^a
a	nBu	12.7	2.7	4.5	3.87	3.61	4.25
b	C ₆ H ₅	12.5	2.5	4.5	3.87	3.56	4.50
c	CH ₃	12.5	2.7	5.0	3.85	3.59	4.15

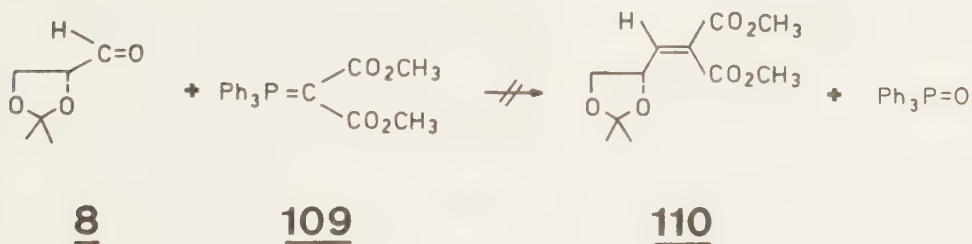
^a gemessen in CDCl₃

8. 1,4-Additionen an 12: Reaktivität versus Selektivität

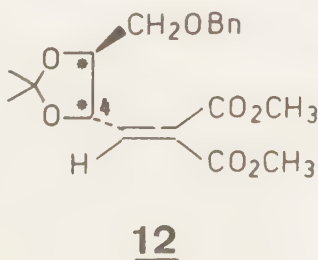
Der Acrylester vom Typ 9/10 ist als Michael-Akzeptor nur für aktive Nukleophile wie Alkoholate oder Phosphorylide geeignet; im Falle der Cuprate sinken die Ausbeuten auf < 50 % ab. Eine Aktivitätssteigerung durch Einführung einer zweiten terminalen Estergruppe schien daher angezeigt. Diese Aufgabe erwies sich, wollte man bei der Synthese nach bewährtem Muster verfahren, aus zwei Gründen als sehr problematisch:

1.) 8 ist eine recht empfindliche Verbindung, die zur Racemisierung und Polymerisation neigt. Aus dem Grund schien eine Knoevenagel-Kondensation mit Malonester zu 110 wenig erfolgversprechend.

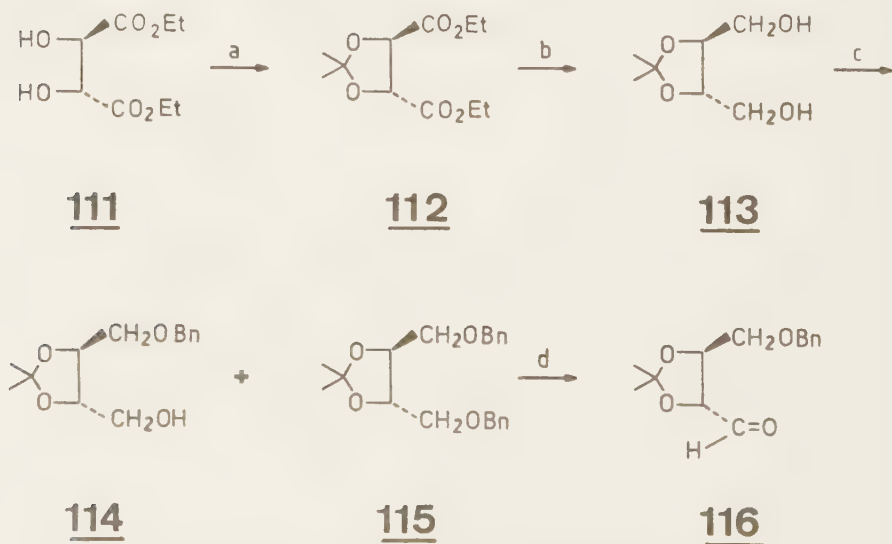
2.) Das anstelle des Malonesters zu verwendende Phosphoran 109 ist jedoch so stark resonanzstabilisiert, daß es nicht mehr im Sinne einer Wittig-Olefinierung zur Reaktion gebracht werden kann.



Um dennoch ein vergleichbares Michael-System untersuchen zu können, faßte ich die Synthese von 12 ins Auge. 12 enthält zwei Chiralitätszentren, die sich infolge der trans-Disubstitution des Fünfrings gegenseitig "festhalten": Die Gefahr der Racemisierung am aktivierten C-4 war damit ausgeschlossen.



(2R,3R)-Weinsäurediethylester 111 wurde unter dem katalytischen Einfluß von Paratoluolsulfonsäure mit 2,2-Dimethoxypropan in das Ketal 112 überführt⁸⁴. Nachfolgende Reduktion von 112 mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das Diol 113, welches mit einem Mol-Äquivalent NaH/Benzylbromid zum Monobenzylether 114 umgesetzt wurde. Das dabei als Minder mengenprodukt ebenfalls entstehende Dibenzyletherderivat 115 konnte durch Destillation (Destillationsrückstand) von 114 abgetrennt werden. Swern-Oxidation von 114 erbrachte die Schlüsselverbindung 116, die sich gegenüber 8 durch erheblich größere Stabilität auszeichnete⁸⁵.

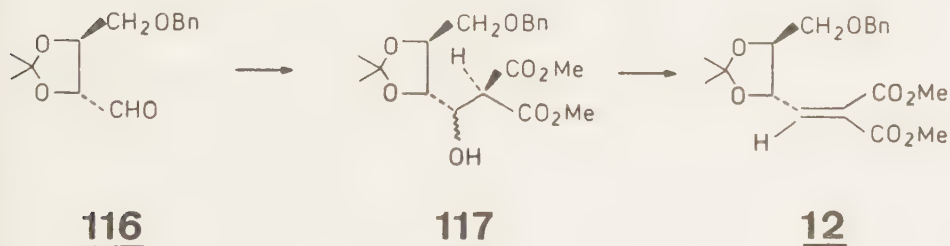


a: $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, TsOH, CHCl_3 , MS $4\text{\AA}$, 2.5h, 80°C , 94 %.-

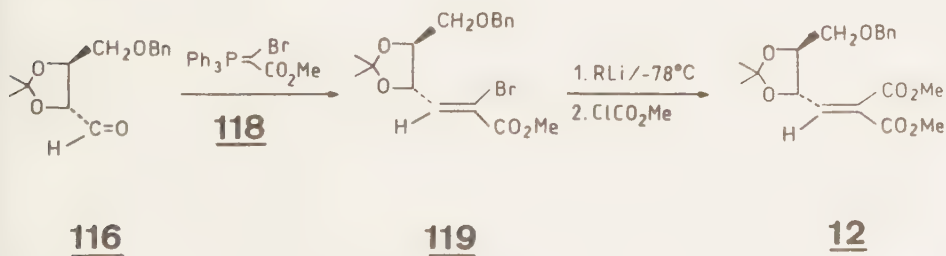
b: LiAlH_4 , Ether, 5h, 40°C , 78 %.- c: NaH, BnBr, DMF, -30°C ,

15 min., 22°C , 2h, 80 %.- d: $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -60°C , 5 min., -40°C , 20 min., 85 %.-

Beim Versuch 116 zu 12 zu olefinieren, versagten alle Varianten der klassischen Knoevenagel-Kondensation. Auch die Addition von Alkalimalonaten an 116 führte nicht zum gewünschten Aldol 117.



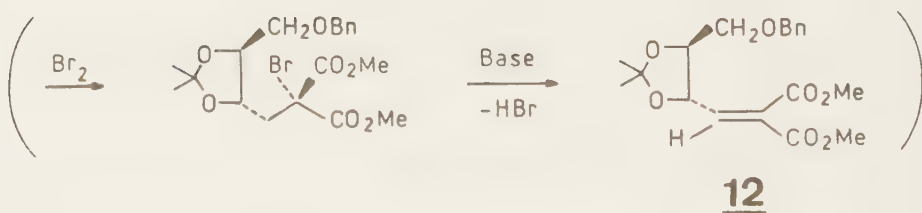
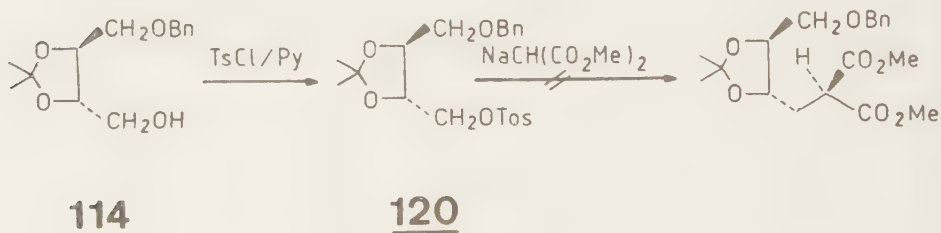
116 ließ sich in nahezu quantitativer Ausbeute mit dem Halophosphoran 118⁸⁶ zu 119 olefinieren. Im zweiten Reaktionsschritt sollte mit Lithiumorganylen ein Halogen/Metall-Austausch eingeleitet werden und das in situ entstandene Vinylanion mit Chlorameisensäuremethylester zu 12 kondensiert werden.



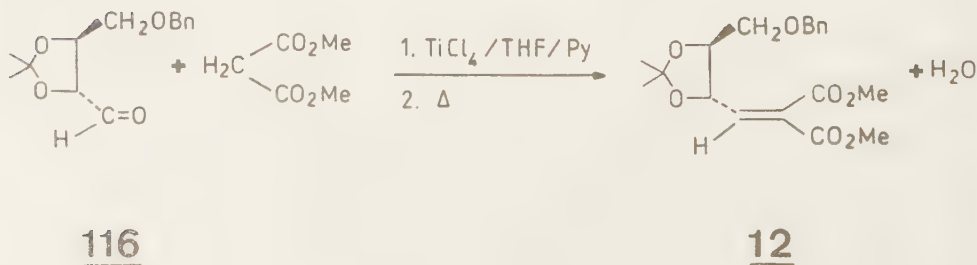
Auch diese Synthesemöglichkeit mußte verworfen werden, da einerseits 119 keinen Halogen/Metall-Austausch einging; vielmehr griff das Butyllithium an der Estergruppe an, eine Reaktion, die selbst durch Verwendung sehr sperriger Lithium-

organyle, wie tert.-Butyllithium, nicht unterdrückt werden konnte.

Der Versuch, die Doppelbindung auf dem Weg über 120 einzuführen, scheiterte auf der Stufe der Alkylierungsreaktion.

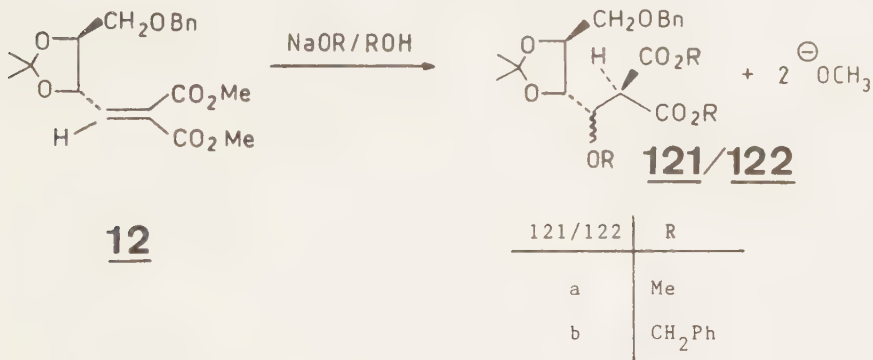


Die Synthese von 12 gelang schließlich mit der nach Lehnert modifizierten Knoevenagel-Kondensation⁸⁷, bei der TiCl_4 und Pyridin als Katalysator dienen.



Beim Test von 12 auf seine Verwendbarkeit als asymmetrisch steuerndes Substrat wurde in Analogie zu 9/10 auf Michael-Additionen mit Alkoholen und Cupraten zurückgegriffen. Diese Reaktionen brachten folgende Detailinformationen:

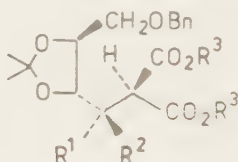
- 1.) Die Michael-Additionen der Alkohole wurden wiederum stets von Umesterungsreaktionen begleitet.
- 2.) Die Alkohole addierten sich an 12 völlig unselektiv.



3.) Für die Reaktionen waren nur katalytische Mengen an Na-Alkoholat erforderlich.

4.) Die Additionen sind reversibel; 121/122b reagiert nämlich bei Raumtemperatur mit Methylat unter Austausch der Benzylether-Funktion zu 121/122a. Damit verläuft die Reaktion unter thermodynamischer Reaktionskontrolle. Dies ist für eine asymmetrische Induktion wegen der vergleichbaren Energieniveaus der Produkte ungünstig.

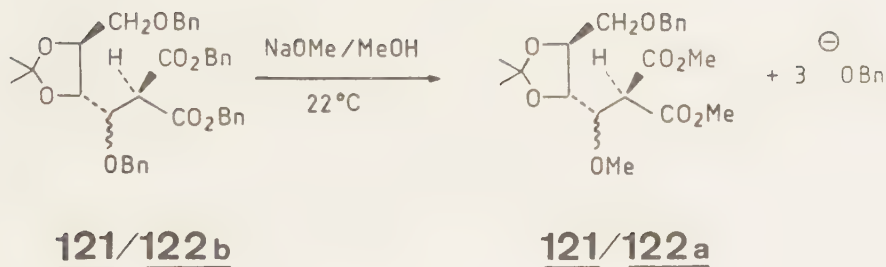
Tab. 18 Diastereomerenverhältnisse 121/122 und 123/124 bei der Addition von Nukleophilen an 12



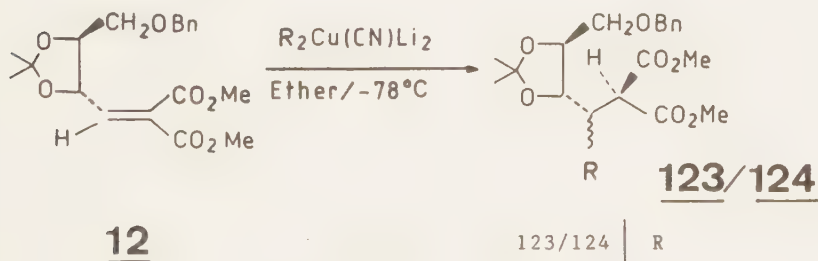
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Temp. (°C)	Reakt.- zeit (min.)	Verhältnis ^a <u>121:122</u> bzw. <u>123:124</u>	Ausb. %	(α) _D ^{22b}
121a	H	OCH ₃	CH ₃	-70	1	50:50	87	+1.0
122a	OCH ₃	H	CH ₃					
121b	H	OBn	Bn	-10	8	60:40	81	-5.2
122b	OBn	H	Bn					
123a	CH ₃	H	CH ₃	-75	60	60:40	82	-3.0
124a	H	CH ₃	CH ₃					-13.7
123b	nBu	CH ₃	CH ₃	-75	60	55:45	85	-16.0
124b	H	nBu	CH ₃					-15.2

^a bestimmt durch ¹H-NMR bei 121/122a (OCH₃, jeweils s): δ = 3.40 (121), δ = 3.38 (122); bei 121/122b (PhCH₂O, jeweils s): δ = 4.64 (121), δ = 4.54 (122); bei 123/124a (CH₃-CH, d): δ = 1.02 (123), δ = 0.99 (124); bei 123/124b (Acetonid-CH₃): δ = 1.33 u. 1.36 (jeweils s, 123), δ = 1.36 (s, 124).

^b gemessen in CDCl₃ (c ≈ 4-8)



5.) Cuprate addierten sich ebenfalls völlig unselektiv an 12, doch gelang durch präparative Säulenchromatographie die Trennung der diastereomeren Alkyl-Addukte.



123/124	R
a	Me
b	nBu

Die gegenüber dem Analogsystem 9/10 weit geringere Stereoselektion kommt beim Vergleich von Tab. 18 mit Tab. 13 u. 14 deutlich zum Ausdruck.

Versucht sei die Deutung dieses Resultats. Abb. 17 zeigt das Energieprofil des Primär-Schrittes der Michael-Addition an die Akzeptoren 9a und 12. Das dann entstandene Produkt P wird in einer Folgereaktion protoniert. 12 besitzt wegen der besseren Enolatstabilisierung des Primäradduktes eine höhere

Elektrophilie als 9a; in Abb. 17 wird dies durch die kleineren $\Delta G_{E1}^\ddagger$ - u. $\Delta G_{E2}^\ddagger$ -Werte von 12 deutlich. Damit wird zwangsläufig auch der Spielraum für $\Delta\Delta G_{AB}^\ddagger$ bei 12 weit geringer als bei 9a. Erhöhung der Michael-Aktivität führte zwar zu höherer Ausbeute, aber geringerer Selektivität.

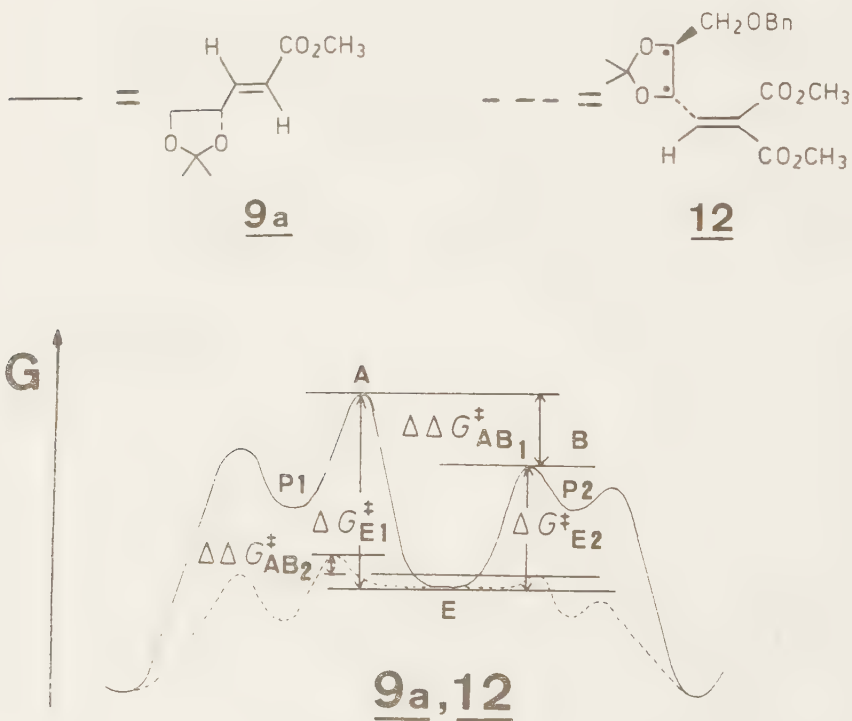
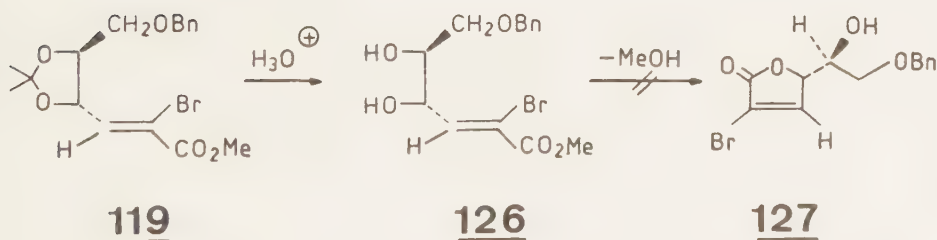
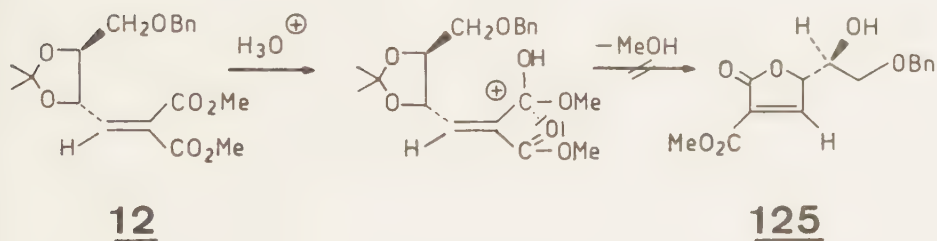
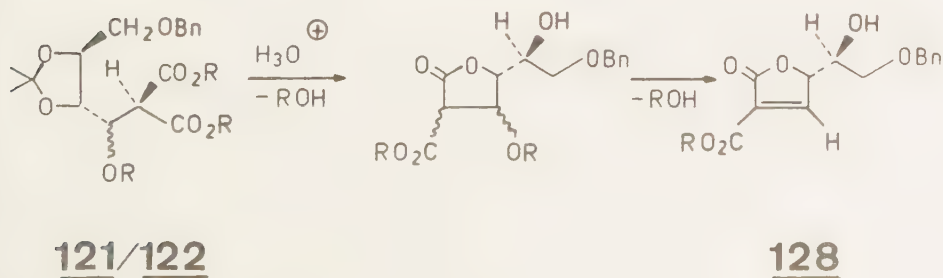


Abb. 17

Versuche 12 und 119 in die γ -Lactone 125 bzw. 127 zu überführen gelangen nicht. Stattdessen isolierte man bei Verwendung von 119 als Startmaterial das Diol 126, was auf die Trans-Anordnung von Dioxolanring und Carboalkoxygruppe an der Doppelbindung hinwies.



Die Cyclisierung der Alkoholaddukte 121/122 führte unter Eliminierung von einem Mol Alkohol zu einem Produktgemisch, das laut $^1\text{H-NMR}$ 128 als Hauptkomponente enthält.

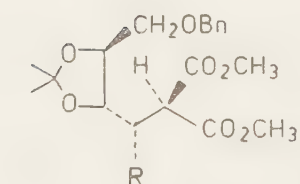


121/122	R
a	Me
b	CH ₂ Ph

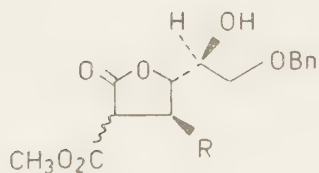
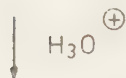
128	R
a	Me
b	CH ₂ Ph

Problemlos verlief dagegen die säurekatalysierte Umcyclisierung von 123/124 zu den γ -Lactonen 129/130 (Tab. 19).

Die Konfigurationszuordnung des Hauptmengenisomeren von 121/122 und 123/124 bzw. 129/130 erfolgte durch Analogieschluß zur Addition von Alkoholen und Cupraten an 9.

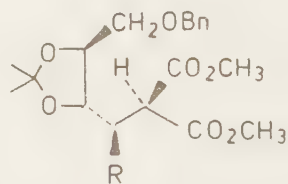


123

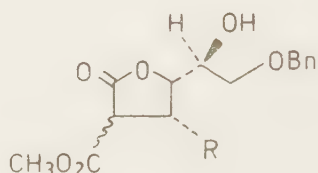


129

123/124	R
a	Me
b	nBu



124



130

129/130	R
a	Me
b	nBu

Tab. 19 Aus 123/124 dargestellte γ -Lactone

Nr.	R ¹	R ²	(α) _D ^{22^a}	Ausb. %
129a	CH ₃	H	+64.9	95
130a	H	CH ₃	+40.0	92
129b	nBu	H	+52.4	92
130b	H	nBu	+30.1	90

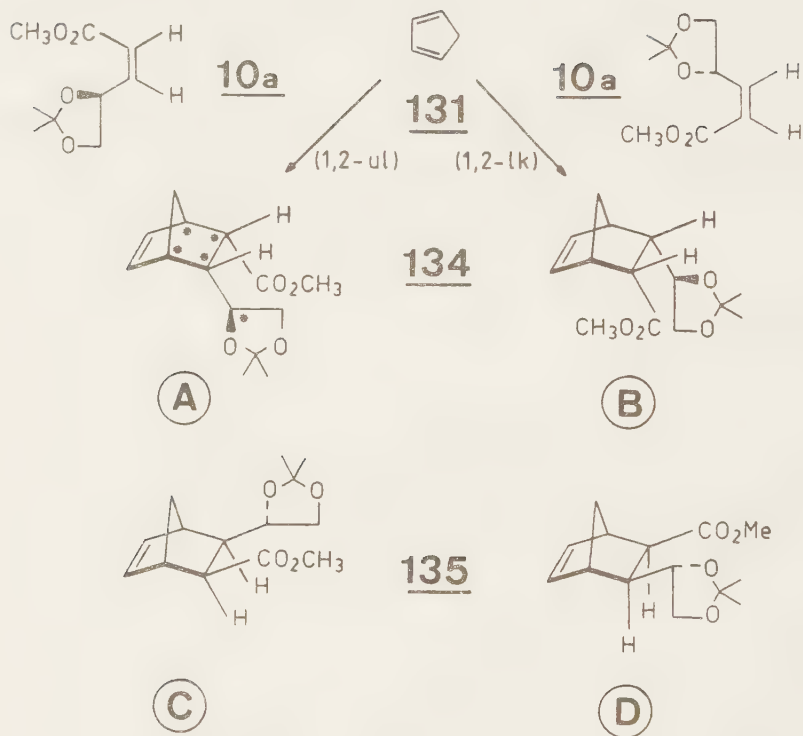
^a gemessen in CDCl₃ (c = 1-4.5)

9. Stereochemie und asymmetrische Induktion bei der Diels-
Alder-Addition von β -(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
substituierten Acrylsäureestern an Cyclopentadien

Es lag nahe, die bislang immer wieder festgestellte diastereofaciale Steuerung bei Additionen an Acrylesterderivate vom Typ 9/10 auch auf die Diels-Alder-Addition auszudehnen und damit einen Beitrag zu dem im Augenblick brennend aktuellen Thema der asymmetrisch induzierten Cycloadditionen an prochirale Doppelbindungen zu leisten⁸⁸. Bei der Vereinigung von Cyclopentadien und 9/10 kommt zum Problem der diastereofacialen Steuerung (d.h. Angriff des Diens auf die Re- oder Si-Seite von 9/10) das Problem der exo-endo-Selektivität, sodaß insgesamt 4 diastereomorphe Übergangszustände A-D unterschied-

den werden können.

Schema 8



Dabei entsprechen A u. C dem ul-Angriff auf die Doppelbindung, B u. D jedoch der lk-Topizität. Für A u. B ist die endo- für C u. D die exo-Orientierung von **131** erforderlich.

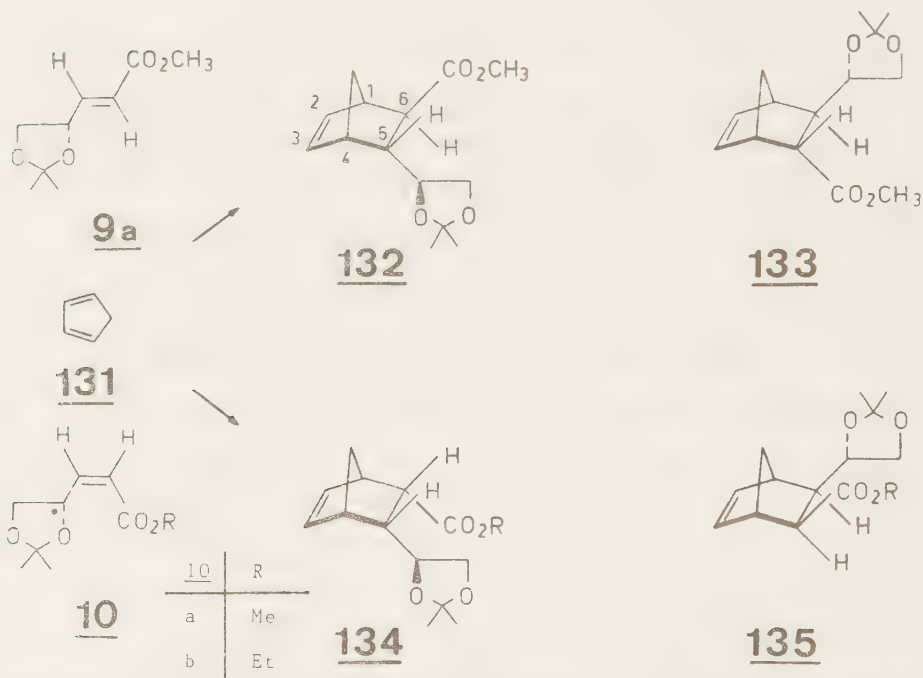
In einer Modellstudie wurde die Reaktion von **9/10a** bzw. **10b** und Cyclopentadien (**131**) im Temperaturbereich von -78°C bis $+100^\circ\text{C}$ bei Reaktionszeiten von 0.5 bis 48 Stunden in ver-

schiedenen Solventien (Aceton, Methylenchlorid und Toluol) mit und ohne Lewis-Säure-Katalyse untersucht.

Aus 9/10a und 131 bei Raumtemperatur oder 50°C unter gleichzeitiger Verwendung von 131 als Solvens konnte nach sechs Stunden Reaktionszeit ausschließlich Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden. Auch der Einsatz von Lewis-Säuren ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_4 u. TiCl_4) als Katalysator (katalytisch und stöchiometrisch), die den Aktivierungsbedarf der Diels-Alder-Reaktion drastisch senken und häufig zu hoher Stereo- und Regioselektivität führen⁸⁹, lieferten nicht das gewünschte Cycloaddukt. Stattdessen wurde in allen Fällen überwiegend ein Produkt unbekannter Konstitution isoliert, das im ^1H -NMR-Spektrum keine Acetonid- CH_3 -Signale aufwies. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, daß im Zuge der Reaktion das Ketal von der verwendeten Lewis-Säure zerstört wird. Zinkchlorid in Aceton lieferte nach 48 Stunden bei 22°C in 10 %iger Ausbeute das Cycloaddukt (Tab. 20). Bei 100°C ohne Katalysator isolierte man die gewünschten Addukte hingegen in nahezu quantitativer Ausbeute (Tab. 20).

Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohgemisches lassen sich nur zwei von vier möglichen isomeren Addukten nachweisen. Diese Aussage gründet sich auf das Auftreten von zwei Methylester- CH_3 -Signalen bei $\delta = 3.55$ u. 3.63 ppm. Zusätzlich wird das Ergebnis durch die ^{13}C -NMR-Spektroskopie gestützt. Man erkennt zwei Signalsätze, deren Maschinenintegration ein Verhältnis von 7 : 1 ergab und damit das durch ^1H -NMR ermittelte Resultat bestätigt. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel lie-

Tab. 20 Diastereomerenverhältnisse 132/133 bzw. 134/135 bei der Addition von Cyclopentadien an 9/10a u. 10b



Exp. Nr.	Solvens ^a	Dienophil	Katalysator ^b	Temp. (°C)	Reaktionszeit (min.)	Umsatz ^c	Produkte	Verhältnis ^d <u>132:133</u> bzw. <u>134:135</u>
1	A	9a	ZnCl ₂	22	2880	10	132/133	55:45
2	C	9a	---	100	480	100	132/133	60:40
3	C	10a	---	100	480	100	134/135a	88:12
4	C	10b	---	100	480	100	134/135b	92: 8

^a A = Aceton und C = Cyclopentadien: 5 Mol-Äquiv. bezogen auf eingesetzten Acrylsäureester

Fortsetzung Tab. 20

^b 1 Mol-Äquiv. bezogen auf 9a

^c laut ¹H-NMR (Vinyl-H von 9/10a u. 10b); Ausbeute an 132 + 133
bzw. 134 + 135 stets > 90 %

^d bestimmt durch ¹³C-NMR bei 132/133 (C-13: δ = 175.28 (132),
173.64 (133) in CDCl₃, TMS), 134/135a (C-13: δ = 173.40 (134),
175.22 (135) in CDCl₃, TMS) und 134/135b (C-13: δ = 172.61
(134), 174.31 (135) in CDCl₃, TMS).

ferte beide Diastereomere analysenrein; eine Konfigurationsbestimmung erschien jedoch wegen der Vielzahl der im Additionsschritt festgelegten Chiralitätszentren ohne weitere Informationen unmöglich. Deshalb wurde die Struktur des Hauptisomeren nach Verseifung zur Carbonsäure durch Röntgenstrukturanalyse gesichert (Abb. 18). Die Struktur des Mindermenigenisomeren muß wohl bis zur Durchführung einer Kristallstrukturbestimmung ungelöst bleiben. Danach ist die ordentlich hohe diastereofaciale Stereoselektion durch einen Angriff des Diens auf die Si-Si-Ebene von 10a erreicht worden. Nachfolgende Verseifung und Epimerisierung am C-6 führte dann zur Bildung von 136. Veresterung mit etherischem Diazomethan überführte 136 in 132.

Die endo/exo-Geometrie der Substituenten am C-5 bzw. C-6 der diastereomerenreinen Cycloaddukte wurde zudem durch das ¹H-NMR-Spektrum bei 270 MHz sichergestellt (Abb. 19 u. 20).

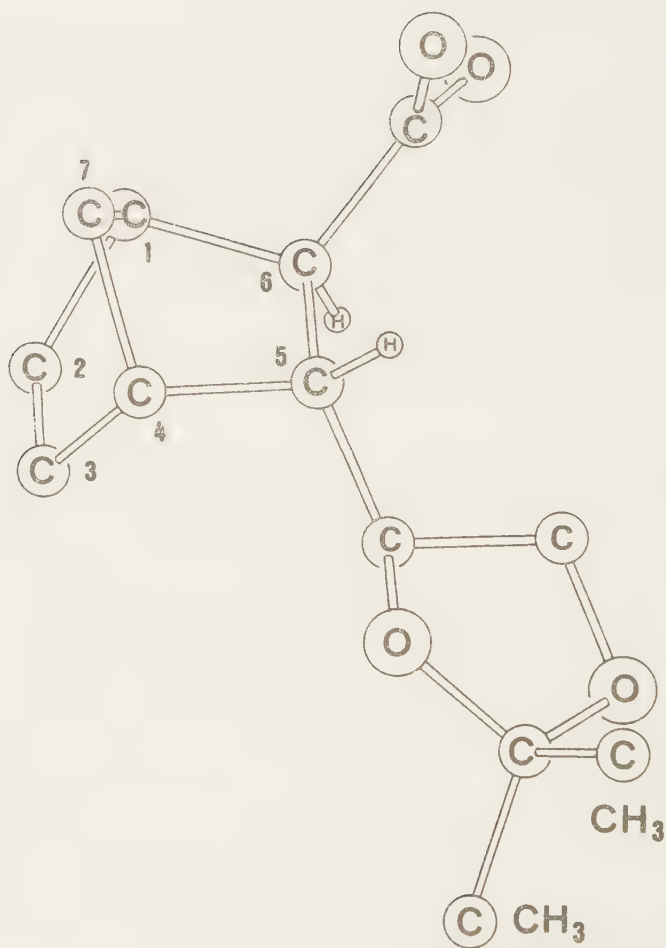


Abb. 18 Kristallstruktur von 136

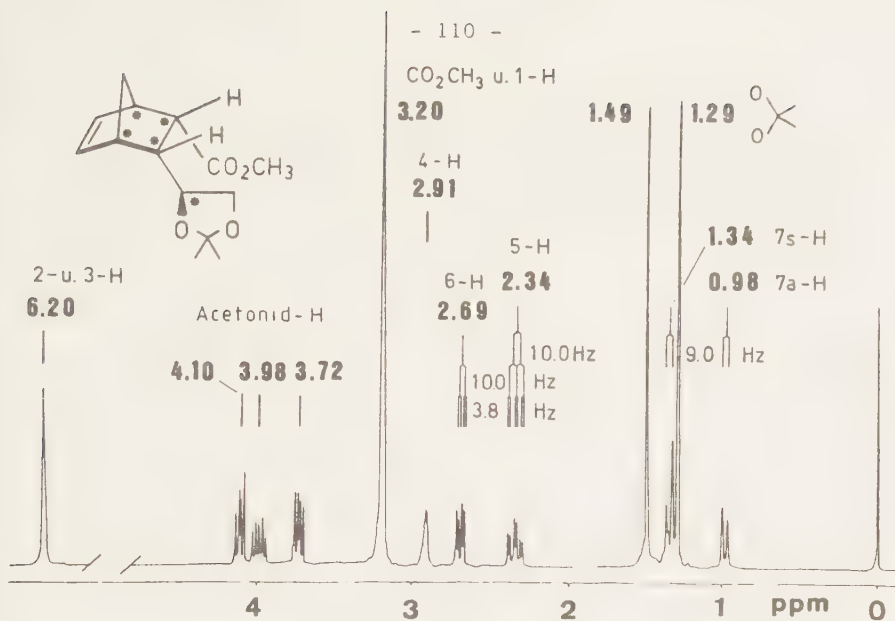


Abb. 19 ^1H -NMR-Spektrum von 134a bei 270 MHz in $(\text{D})_6$ -Benzol mit TMS als internem Standard gemessen

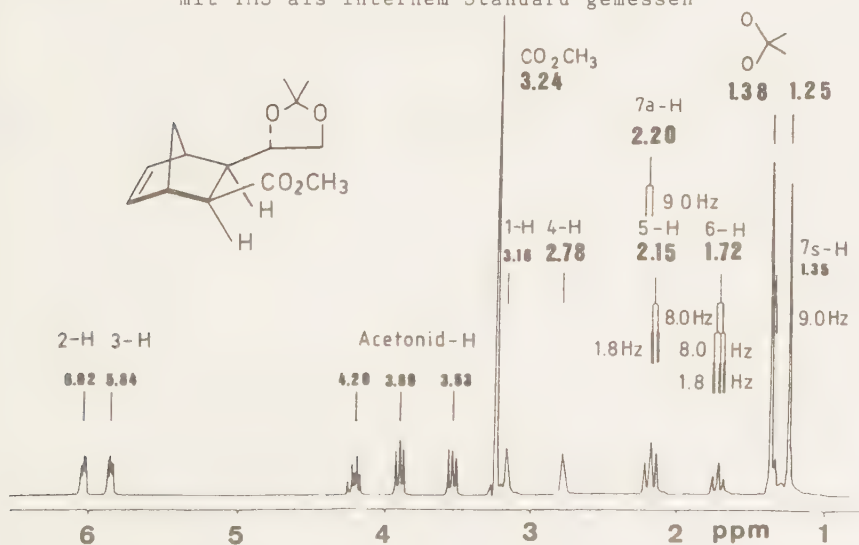
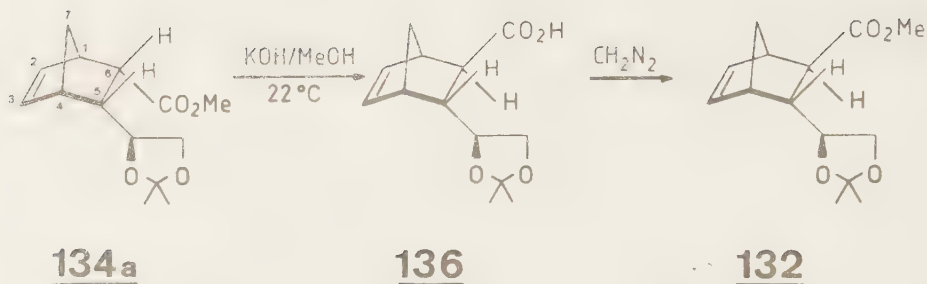


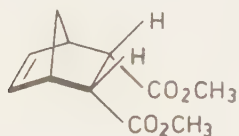
Abb. 20 ^1H -NMR-Spektrum von 135a bei 270 MHz in $(\text{D})_6$ -Benzol mit TMS als internem Standard gemessen



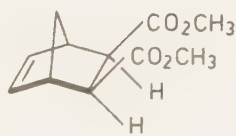
Das 5-H zeigt bei den isomeren Addukten unterschiedliche Kopplungskonstanten mit dem Brückenkopfproton (4-H). Einer großen Kopplung (3.8 Hz) steht eine kleinere (1.8 Hz) gegenüber. Erfreulicherweise liegt zu diesem Problem reichhaltiges experimentelles Material vor⁹⁰, demzufolge die größere Kopplungskonstante $J_{4,5}$ als eindeutiger Beweis für die exo-Position des 5-H angesehen werden kann (Tab. 21). Demgegenüber ist $J_{4,5}$ im Mindermengenisomeren 135 mit einem Diederwinkel von ca. 90° erwartungsgemäß Null, entsprechend einer endo-Stellung des 5-H. Die trotzdem beobachtete kleine Kopplungskonstante (1.8 Hz) im Resonanzsignal des 5-H resultiert aus der Wechselwirkung mit dem syn-ständigen 7-H (Tab. 21). Die analoge Argumentation ist auf $J_{1,6}$ übertragbar.

Auch aus der Signallage der Methylesterfunktion kann die endo/exo-Stellung der 5,6-Substituenten abgeleitet werden. Durch ^1H -NMR-Vergleich der chemischen Verschiebungen der Methylester- CH_3 -Einheit in 134 ($\delta = 3.55$ ppm) bzw. 135 ($\delta = 3.63$ ppm) mit denen von 137 ($\delta = 3.47$ ppm) und 138 ($\delta = 3.66$ ppm) wird deutlich, daß die endo-ständige Esterfunktion stets bei

höherem Feld absorbiert (Tab. 21)⁹¹. Bei der Aufnahme des Spektrums in (D)₆-Benzol ist dieser Effekt zwar nicht sehr stark ausgeprägt ($\Delta\delta_{\text{CO}_2\text{CH}_3} = 0.04 \text{ ppm}$) doch die Tendenz ist ebenfalls erkennbar (Tab. 21).

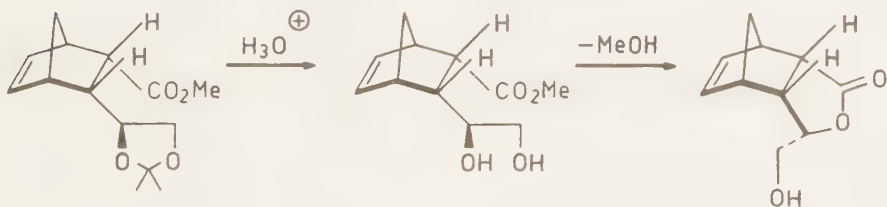


137



138

Die saure Behandlung von 134 führt unter milden Bedingungen (2N H₂SO₄, Acetonitril, 22°C) zum γ -Hydroxycarbonsäureester 139, der spontan den Ring zum γ -Lacton 140 schließt.



134a

139

140

Die Veresterung von 140 mit Acetanhydrid in Pyridin liefert 141 dessen Kopplungskonstanten $J_{1,6}$ bzw. $J_{4,5}$ ebenfalls die endo-Stellung der 5,6-Substituenten beweisen (Tab. 21).

Die α -Deprotonierung von 134 mit LDA verläuft unter Bildung des Esterenolates 142. Sie wird erleichtert durch eine Abnahme an sterischer Wechselwirkung, da sich mit der Deprotonie-

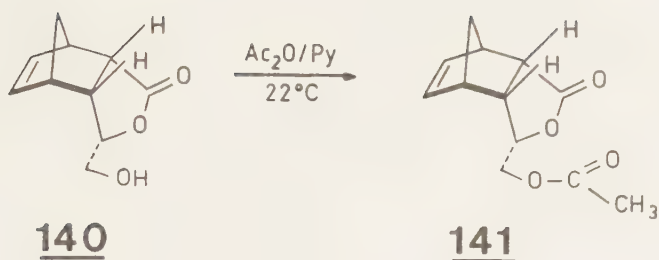
Tab. 21 Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der dargestellten Norbornenderivate

Nr.	5/6-Geometrie	$J_{1,6}$ (Hz)	$J_{6,7s}$ (Hz)	$J_{4,5}$ (Hz)	$J_{5,7s}$ (Hz)	$\delta_{CO_2CH_3}$ ^a endo/exo	$\delta_{CO_2CH_3}$ ^b endo/exo	$(\alpha)_{D}^{22}$
132	endo/exo	0	1.8	3.8	0	- / 3.65	- / 3.36	-43.1
133	endo/exo	0	1.8	3.8	0	3.60/ -	3.28/ -	-14.2
134	endo/endo	3.8	0	3.8	0	3.55/ -	3.20/ -	+20.4
135	exo/exo	0	1.8	0	1.8	- / 3.63	- / 3.24	+65.9
146	endo/exo	0	1.7	3.8	0	3.58/ 3.66	3.25/ 3.34	-96.2
136	endo/exo	0	1.8	3.8	0	---	---	-71.9
141	endo/endo	4.0	0	4.0	0	---	---	+134.5

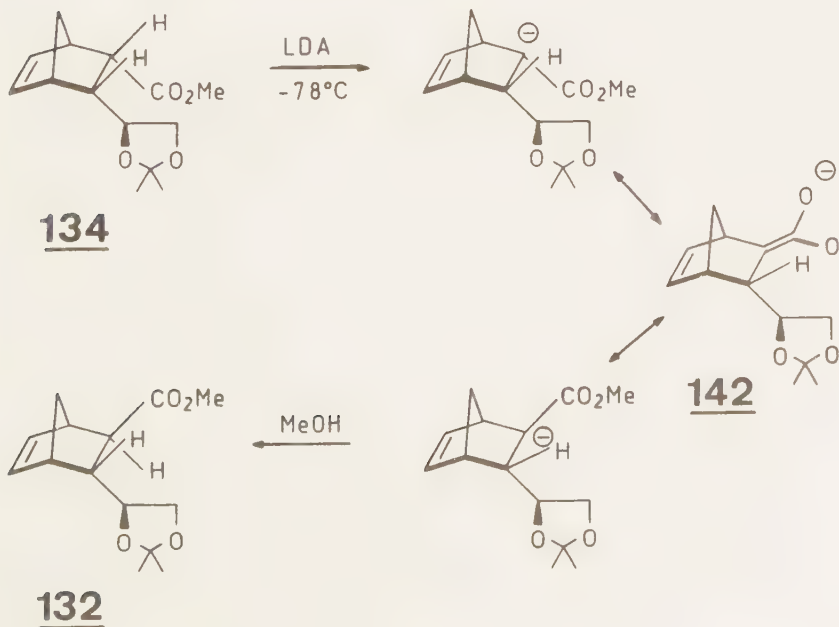
^a gemessen in $CDCl_3$, Ausbeute an 132 + 133 bzw. 134 + 135 stets > 90 %

^b gemessen in $(D)_6$ -Benzol

^c gemessen in $CHCl_3$ ($c \approx 2-7$)

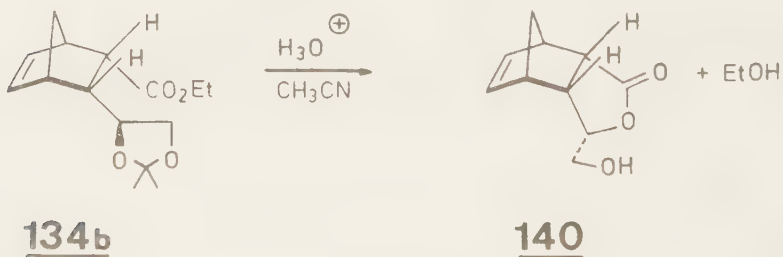


rung die Hybridisierung am C-6 von sp^3 nach sp^2 ändert und
 dadurch einige der in 134 vorhandenen ekliptischen Spannun-
 gen verschwinden. Methanolzusatz bei -78°C bewirkte erwartungs-
 gemäß durch einen syn-Angriff zur 5-ständigen Acetonid-Einheit
 sofortige Reprotonierung zu 132.



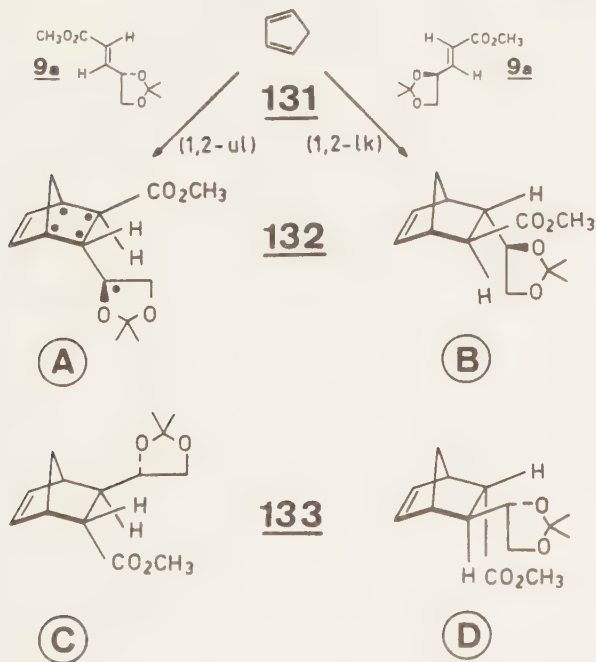
Dessen Kopplungskonstante $J_{1,6}$ und zudem die Signallage der Methylesterfunktion brachte im ^1H -NMR-Spektrum deutlich die *exo*-Position der Estereinheit zum Ausdruck (Tab. 21).

Bemerkenswerterweise ließ sich der Grad an diastereofacialer Stereoselektion durch Verwendung des Ethylester-Analogen von 10a drastisch steigern. 10b und 131 vereinigten sich zu den isomeren Cycloaddukten 134b und seinem Mindermengenisomeren 135b im Verhältnis 11 : 1. Da das ^1H -NMR-Spektrum keine exakte Aussage über das entstandene Adduktverhältnis erlaubte, wurde es durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie ermittelt. Verglichen wurden die Resonanzen der Kohlenstoffatome in der Carbonyl-Funktion der Ethylester-Einheit. Die saure Behandlung von 134b lieferte 140, das mit dem durch Umcyclisierung von 134a erhaltenen Produkt identisch war.



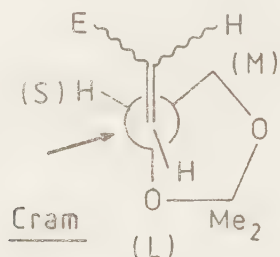
Die Cycloaddition von Cyclopentadien und 9a verläuft im Gegensatz zu seinem (*Z*)-Isomeren 10a nahezu unselektiv. Im ^1H -NMR-Spektrum lassen sich auch in diesem Fall nur zwei von vier möglichen isomeren Addukten nachweisen. Dies ist erkennbar an zwei unterschiedlichen Signalen für die Methylester-Funktion ($\delta = 3.60$ u. 3.65 ppm, Tab. 21). Das ^{13}C -NMR-Spek-

trum zeigt ebenfalls zwei Signalsätze, deren Maschinenintegration ein Verhältnis von 1.5 : 1 liefert. Durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel waren die isomeren Addukte trennbar. Das Hauptisomere erwies sich als identisch mit dem aus 134 hergestellten 132.



Dieses Ergebnis ist nur mit einem Si-Re-Seitenangriff von 131 auf 9a vereinbar. Unabhängig von der E/Z-Geometrie des Acrylesters folgen also die Additionen von 131 an 9/10a im Sinne des Cram-Übergangszustandes. Nimmt man an, daß auch die Mindermengenisomeren dieser Topizität folgen, verläuft die Addition unabhängig von der E/Z-Geometrie des Esters mit mit vollständiger Si-Diastereoface-Kontrolle bezüglich des

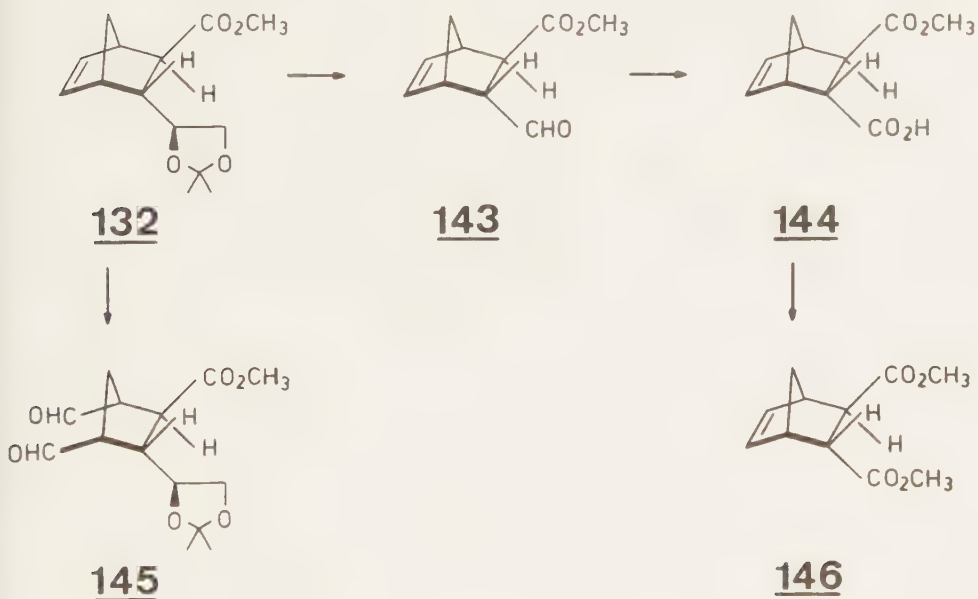
Isopropyliden-Templates. Demgegenüber hängt die endo-Selektivität sehr stark von der Doppelbindungsgeometrie ab, wobei überraschenderweise die endo-Steuerung durch Carbalkoxyrest und Dioxolanring vergleichbar ist. So wirken in 10a beide Reste im Sinne von Übergangszustand A (Schema 8) zusammen, während beim (E)-Isomeren 9a Übergangszustand A und C etwa gleich verteilt sind.



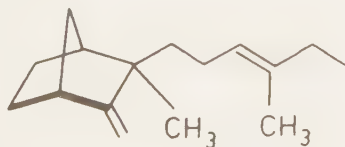
Die präparative Bedeutung der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und Acrylsäureestern ist durch zahlreiche Anwendungsbeispiele dokumentiert. Im Gegensatz zu den literaturbekannten Varianten dieser Reaktion, die in der Mehrzahl aller Fälle mit aufwendigen optisch aktiven Ester-Einheiten arbeiten⁹², ist der asymmetrische Induktor in 10a unmittelbar dem prochiralen Zentrum benachbart und stellt zugleich eine funktionelle Gruppe dar, die erhebliches Synthesepotential besitzt. So führt der Perjodat-Abbau von 132 zum Aldehyd 143. Jones-Oxidation desselben liefert die entsprechende Carbonsäure 144, die mit etherischem Diazomethan zum Dicarboxymethoxyderivat 146 verestert wird. Die Ozonolyse von 132 bei -78°C erbringt nach reduktiver Aufarbeitung mit Di-

methylsulfid 145, einen multifunktionellen Synthesebaustein.

Alle Schritte zeichnen sich durch einfache Bedingungen und hohe Ausbeuten aus.



Nicht zu vergessen sei die Verwendung von 134 als Startmaterial für den Aufbau von Naturstoffen, wie z.B. dem Aromastoff β -Santalol (147)⁹³, einem Inhaltsstoff des Sandelholzes, dessen strukturelle Verwandtschaft zu 134 bzw. 135 evident ist.

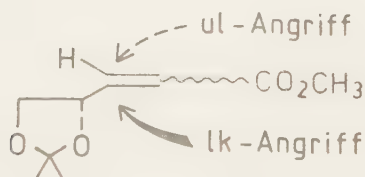


147

10. Diskussion der bei der asymmetrischen Induktion durch das 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-Strukturelement beobachteten Stereoselektion: Cram versus anti-Cram

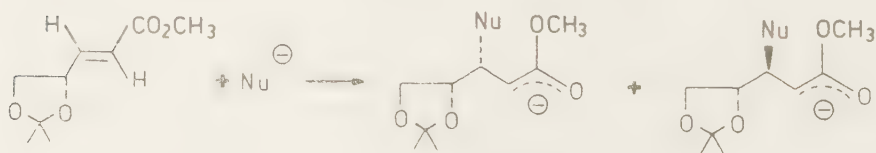
Die Addition von Nukleophilen an 9/10 verläuft unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen mit z.T. hoher Stereoselektivität. Der sterische Ablauf der Reaktion hängt vom Nukleophil ab: mit Cupraten und Phosphoryliden wird lk-Selektivität beobachtet, während Alkoholate und Cyclopentadien der ul-Topizität folgen (Schema 9).

Schema 9



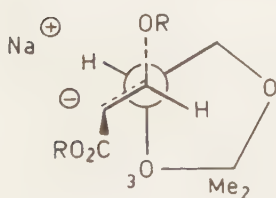
Wie läßt sich die entgegengesetzte Selektivität erklären?

Der erste Schritt der 1,4-Addition, also die Anlagerung des Nukleophils an das Michael-System, ist für die Produktverteilung verantwortlich. Für 9a ist das folgende Reaktion:

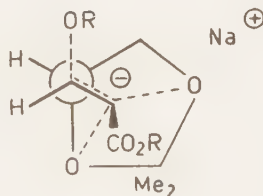


Da dieser erste Reaktionsschritt endergonisch ist, darf man nach dem Hammond-Prinzip den Übergangszustand eher produkt- als eduktähnlich annehmen. Ferner ist wegen des antiperiplanaren Effekts⁴⁸ die anti-Angriffsorientierung des Nukleophils bezüglich O-3 vorgegeben. Somit sind nur die beiden Übergangszustände A und B denkbar.

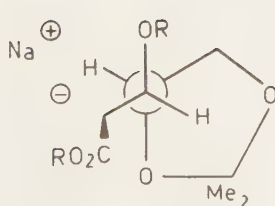
Bei den Alkoholat-Additionen wird P1 bevorzugt gebildet. Somit erscheint B gegenüber A begünstigt, was damit interpretiert werden kann, daß das Enolatsystem mit beiden Ketal-sauerstoffen über H-Brücken stabilisiert werden kann. Dies ist bei A wegen der Entfernung von Ester und Ketal nicht möglich. Denkbar wäre jedoch auch, daß P2 durch eine über H-Brücken zum O-3 syn-selektive Addition aus A gebildet wird.



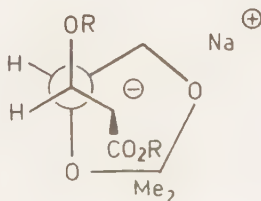
A



B

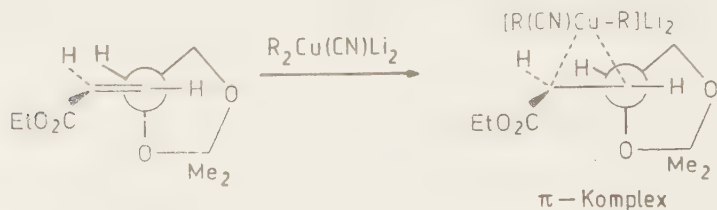


P1



P2

Die Cuprat-Addition verläuft wahrscheinlich über einen Mechanismus, der schematisch so dargestellt werden kann:



9b



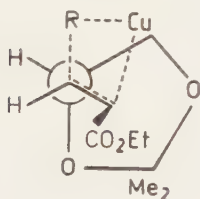
B

P2

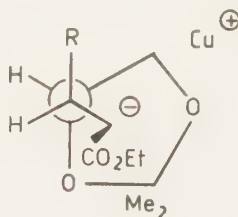
Der Acrylsäureester reagiert zunächst mit dem Cuprat zu einem π -Komplex. Dann findet über B eine Umorientierung der π -Bindung zu einer σ -Bindung und der Cu-R-Bindung zu einer Acrylsäureester-R-Bindung statt. Schließlich entsteht P2 mit einer Cu-Acrylsäureester- σ - und einer R-Acrylsäureesterbindung. Bei der Cuprat-Addition ist B gegenüber A wegen folgender Überlegungen bevorzugt:

1.) B bietet wegen seiner herausgedrehten Doppelbindung gegenüber A mehr Raum für angreifende Teilchen, was für die großen Cuprate sicherlich relevant ist.

2.) Die Cyanid-Liganden des Cuprats und die Ketal-Sauerstoffatome stoßen sich elektrostatisch ab. Davon ist vor allem A betroffen.



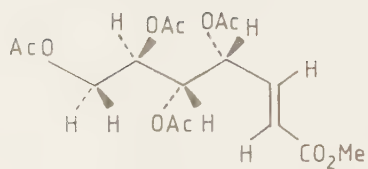
A



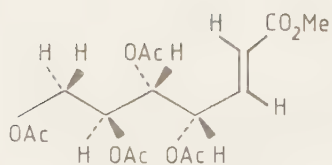
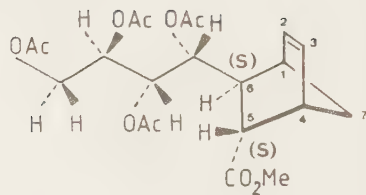
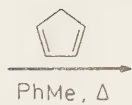
P1

Eine Rationalisierung der bei der Umsetzung von 9a und seinem Ethyl- bzw. tert.-Butylanalogen (9b,c) beobachteten Stereoselektion wurde bereits in Schema 5 (S.48) aufgezeigt. Dieser Additionstyp besitzt im Gegensatz zu den vorher aufgeführten so gut wie keine Ladungstrennung im Übergangszustand. Aus diesem Grund ist es fraglich, ob der antiperiplanare Effekt des O-3 überhaupt eine Rolle spielt, oder nur die sterische Abschirmung der Doppelbindung über den Additionsverlauf entscheidet.

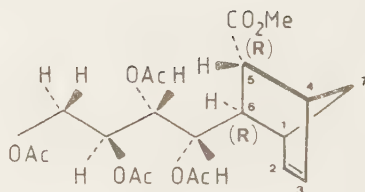
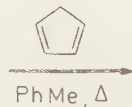
Die Literatur über asymmetrische Diels-Alder-Additionen gibt keine klare Auskunft; für die meinem Fall recht ähnliche Umsetzung der Arabinose-Derivate 148 mit 131 beobachtete D. Horton sogar den entgegengesetzten, d.h. also lk-Ablauf!⁹⁴ Möglicherweise verläuft die Addition von 131 mit 9/10 über eine Konformation C, die eine weitgehend "offene" Si-Oberfläche an der Doppelbindung besitzt.



D - 148



L - 148



EXPERIMENTELLER TEIL

11. Allgemeines

11.1. Physikalische Meßgeräte

^1H -NMR-Spektren: A60 (Hersteller Varian); WP 80 und FT 270 (Hersteller Bruker); FTX 90 (Hersteller Jeoul). Alle Spektren wurden mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard ($\delta = 0$ ppm) gemessen. Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Spektren nach erster Ordnung ausgewertet.

^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WP 80 DS/Aspect 2000
Alle Spektren wurden mit TMS als internem Standard aufgenommen.

IR-Spektren: Modell 125 (Gittergerät, Hersteller Perkin-Elmer).
Angabe der Banden nach fallenden Wellenzahlen (cm^{-1}); es bedeuten: s = stark, m = mittel, w = schwach; br = breit;
Def. = Deformationsschwingung, oop = out of plane.

Massenspektrometer: MS 902 (Hersteller AEI, Manchester).

Röntgendiffraktometer: Nicolet P3 (Graphit-monochromatisierte Mo-K_α Röntgenstrahlung, $\bar{\lambda} = 0.71069 \text{ \AA}$). Die Strukturen wurden durch direkte Methoden mit Hilfe des SHELXTL Programmsystems gelöst. Die Koordinaten der Röntgenstrukturanalysen in dieser Arbeit wurden dem Fachinformationszentrum Energie /Physik/Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2 mitgeteilt.

Polarimeter: lichtelektrisches Präzisionspolarimeter der Fir-

ma Carl Zeiss.

Schmelzpunkte: Büchi SMP-20

Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

11.2. Lösungsmittel

Trocknung und Reinigung erfolgte nach Routinevorschriften⁹⁵. THF wurde über basischem Aluminiumoxid (WOELM, Akt.-Stufe I) filtriert und über Natrium, LiAlH_4 und schließlich über Benzophenon-Kalium bis zur anhaltenden Blaufärbung getrocknet. Diethylether und Benzol wurden über basischem Aluminiumoxid filtriert und durch Einpressen von Natrium wasserfrei erhalten. 1,2-Dimethoxyethan (DME) wurde über LiAlH_4 destilliert. Chloroform und Methylenchlorid ließ man kurz vor Gebrauch ebenfalls eine Chromatographie-Säule mit basischem Aluminiumoxid passieren. Diisopropylamin wurde über KOH vorgetrocknet und über Calciumhydrid destilliert.

11.3. Präparative Methodik

Auf die Beschreibung von Standardapparaturen wird weitgehend verzichtet.

Alle metallorganischen Umsetzungen wurden unter strengem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Als Schutzgas dienten nachgereinigter Stickstoff oder Spezialargon der Firma Linde, die durch alkalische Pyrogallol-Lösung, Blau-

gel und Sicapent weiter gereinigt wurden. Die Glasapparaturen wurden vor Versuchsbeginn im Trockenschrank ausgeheizt und anschließend abwechselnd an der Ölpumpe evakuiert und mit Stickstoff oder Spezialargon belüftet.

11.4. Chromatographische Verfahren

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten der Firma Merck verwendet. Säulenchromatographie (SC) wurde stets an Kieselgel mit Akt.-Stufe I der Firma Woelm durchgeführt. Der Säulendurchmesser betrug ca. 3.5-4.5 cm, die Säulenhöhe 70-80 cm.

11.5. Herkunft der wichtigsten Chemikalien

n-Butyllithium wurde von Merck-Schuchardt, als ca. 15 %ige Lösung in n-Hexan erworben. D-Mannit stammte von Sigma Chemie GmbH und wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Methyllithium, Phenyllithium, Triphenylphosphin, Natriummetaperjodat, Bleitetraacetat, L-(+)-Weinsäurediethylester, Lithiumaluminiumhydrid, Bromessigsäureester, Kalium-tert.-butylat und weitere Chemikalien wurden, soweit nicht anders angegeben, von EGA, der Fluka AG oder von der BASF in Form von Chemikalienspenden bezogen.

12. Synthese wichtiger Ausgangsmaterialien

12.1. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung einer Lösung
von Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THF/Hexan

n-Butyllithium in Hexan (Merck-Schuchardt, ca. 15 %) wurde bei -20°C zu einer äquimolaren Menge Diisopropylamin in THF gegeben und noch 10 Minuten bei 0°C gerührt⁹⁶. Die so erhaltene Lösung von LDA wurde sofort weiterverarbeitet.

12.2. 1,2,5,6-Diaceton-D-mannit (7)

7 läßt sich problemlos gemäß der Vorschrift von E. Baer und H.O.L. Fischer herstellen¹⁵.

Durch Abänderungen der Durchführungs- und Aufarbeitungsbedingungen konnte jedoch eine Ausbeutesteigerung von 54.8 % auf 66.0 % erzielt werden. Im einzelnen wurde wie folgt verfahren:

Zu einer Lösung von 2.0 kg (14.67 mol) wasserfreiem Zinkchlorid in 10 l wasserfreiem Aceton wurde bei Raumtemperatur 1.0 kg (5.49 mol) D-Mannit gegeben. Nach 3.5 Std. Rühren bei 25°C wurde die Reaktion durch Zugabe einer Lösung von 2.3 kg (16.64 mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 2.5 l Wasser abgebrochen. Abnutschen vom ausgefallenen Zinkcarbonat, Waschen desselben mit 2 l Aceton und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte eine weiße Masse, die mit Methylenchlorid aufgenommen wurde. Abtrennen der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO_4 und Abrotieren des Solvens am Rotationsverdampfer lieferte ein Gemisch aus Di- und Triacetonmannit. Der nun völlig trockene

Rückstand wurde mit Petrolether (Siedebereich: 80°-110°C) an einer Soxhlet-Apparatur kontinuierlich extrahiert (ca. 5-7 Std.). Beim Abkühlen auf 10°C fiel 7 nahezu vollständig aus, wurde abgesaugt, mit Petrolether (Siedebereich: 30°-60°C) gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 950.0 g (66.0 %) Der nach Destillation zurückgewonnene hochsiedende Petrolether wurde bei weiteren Diacetonmannitansätzen erneut verwendet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (s, 6H, CH₃); 1.40 (s, 6H, CH₃); 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H, OH); 3.55-4.42 (m, 8H, 1-H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 6-H).

12.3. (R)-2,3-Isopropylidenglycerinaldehyd (8)

Die Herstellung von 8 erfolgte ebenfalls gemäß der Literaturvorschrift von E. Baer und H.O.L. Fischer¹⁵.

Doch auch bei dieser Synthese wurde durch eine Modifizierung sowohl der Reaktions- als auch der Aufarbeitungsbedingungen eine einfachere Produktisolierung ermöglicht:

Zu einer gerührten Suspension von 62.5 g (238.26 mmol) 6 in abs. Benzol wurden 105.6 g (238.26 mmol) fein zerriebenes Bleitetraacetat gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde von den entstandenen Bleisalzen abfiltriert und die erhaltenen Filtrate am Rotationsverdampfer bei 30°C/ 12 Torr so weit als möglich eingeeengt. Ausb.: ca. 44 g (71 %: bezogen auf den Anteil an monomerem Produkt).

Für die Herstellung der trans-konfigurierten Acrylsäureester

9a und 9b unter Verwendung von Carboalkoxymethylentriphenylphosphoranen wurde dieses Essigsäure enthaltende Filtrat verwendet.

Für die Synthese von 9a,b und c unter Verwendung von Carboalkoxymethanphosphonsäurediethylestern wurde ein absolut monomeres und säurefreies 8, wie folgt erzeugt: (Ansatz: s.o.) Zu einer gerührten Suspension von 6 in 1.5 l abs. Benzol wurde unter Rühren die stöchiometrische Menge fein zerriebenen Bleitetraacetats gegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden zur Suspension 66.0 g (477.53 mmol) wasserfreies, pulverisiertes Kaliumcarbonat gegeben und weitere 20 Minuten gerührt. Abfiltration vom Niederschlag und Entfernen des Solvens i. Vak. (12 Torr) lieferte mit 71 % Ausbeute analysenreines 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.39$ (s, 3H, CH_3); 1.45 (s, 3H, CH_3); 3.88-4.54 (m, 3H, 2-H, 3-H, 3-H); 9.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Aldehyd-H).

12.4. Carboalkoxymethylentriphenylphosphorane (14)

12.4.1. Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran (14a)¹⁶

In eine Lösung von 262.0 g (1.0 mol) Triphenylphosphin in 1 l Benzol ließ man unter Rühren 144.0 g (0.94 mol) Bromessigsäuremethylester langsam eintropfen, wobei die Temperatur auf 40°-50°C stieg und das Phosphoniumbromid auszukris-

tallisieren begann. Man rührte über Nacht weiter, nutschte ab, wusch mit Benzol und tiefsiedendem Petrolether und trocknete i. Vak. ($5 \cdot 10^{-2}$ Torr) bei 40°C . Ausb. 345 g (88.5 %). Das so isolierte Phosphoniumbromid wurde anschließend in kaltem Wasser gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 2N Natronlauge bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und in Methylenchlorid aufgenommen. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 , Entfernen des Solvens i. Vak. und Umkristallisation aus Essigester lieferte farblose Prismen mit Schmp. 162°C (Lit.: 163°C). Ausb. 81 %.

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.86$ (br. s, 1H, $\text{P}=\underline{\text{CH}}$); 3.48 (s, 3H, CO_2CH_3); 7.40-7.90 (m, 15H, Phenyl-H).

12.4.2. Carboethoxymethylentriphenylphosphoran (14b)¹⁶

Analog Vorschrift 12.4.1. wurde aus Triphenylphosphin und Bromessigsäureethylester 14b hergestellt. Schmp. 116°C (Lit.: 117°C).

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.03$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 2.90 (br. s, 1H, $\text{P}=\underline{\text{CH}}$); 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$); 7.26-7.86 (m, 15H, Phenyl-H).

12.4.3. Carbo-tert.-butoxymethylentriphenylphosphoran (14c)⁵⁷

Analog Vorschrift 12.4.1. wurde aus Triphenylphosphin und

Bromessigsäure-tert.-butylester 14c hergestellt. Schmp. 150°-151°C. 14c war mit dem bei ⁵⁷ beschriebenen Produkt identisch.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.70 (br. s, 1H, P=CH); 7.20-7.85 (m, 15H, Phenyl-H).

12.4.4. Carbo-(1)-menthyloxymethylentriphenylphosphoran (14d)

Zu einer Lösung von 52.0 g (198.25 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml abs. Toluol wurden unter Rühren bei 22°C 50.0 g (180.37 mmol) 86a in 50 ml abs. Toluol getropft und die Lösung 20 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abrotieren des Solvens i. Vak. blieb eine farblose, harzige Masse zurück, die beim Überschichten mit Pentan kristallisierte. Mehrmaliges Waschen des Niederschlages mit Ether und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 91.0 g (93.5 %) Phosphoniumbromid als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 135°-136°C.

Im Anschluß daran wurden 91.0 g (168.67 mmol) Phosphoniumbromid bei 45°C in Wasser gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 2N Natronlauge bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und dann mit 500 ml Methylenchlorid aufgenommen. Abtrennen der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferten 74.0 g eines spontan kristallisierenden Öls. Umkristallisation aus Essigester erbrachte 69.3 g (89.6 %) 14d in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 155°-156°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75 (t-ähnliches m, J = 7.0 Hz, ca. 9H,

3 CH₃); 0.90-2.25 (m, ca. 9H, Cyclohexan-Gerüst-H); 3.0 (br. s, 1H, P=CH); 4.52 (dt, J = 10.0 u. 4.0 Hz, 1H, CO₂CH); 7.25-7.85 (m, 15H, Phenyl-H).

IR (KBr): 3058 w (arom. CH); 2955 s, 2921 s, 2860 m (CH); 1641 s (C=O); 1482 w, 1440 s, 1432 m, 1365 w, 1330 m (CH-Def.); 1285 s, 1270 m, 1211 s, 1100 s (C-O); 1038 s; 1028 s; 961 m; 750 s, 716 s, 690 s (CH oop).

MS (70 eV, 95°C): m/e = 458 (1.1 %, M⁺).

4.055 mg Subst., 2.820 mg H₂O, 11.700 mg CO₂.

C₃₀H₃₅O₂P (458.58) Ber. C 78.58 H 7.69

Gef. C 78.74 H 7.78

12.4.5. Carbo-(d)-menthyloxymethylentriphenylphosphoran (14e)

Gemäß der bei 12.4.4. beschriebenen Umsetzung wurden 52.0 g (198.25 mmol) Triphenylphosphin und 50.0 g (180.37 mmol) 86b in 200 ml abs. Benzol zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung analog 12.4.4. wurden 86.5 g (88.9 %) Phosphoniumbromid als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 136°-137°C erhalten.

Die Folgeumsetzung von 86.5 g (160.33 mmol) Phosphoniumbromid zu 14e gemäß 12.4.4. lieferte 64.26 g (87.4 %) 14e in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 155°-156°C.

Die physikalischen Daten von 14e waren identisch mit denen von 14d.

12.5. Carboalkoxymethanphosphonsäurediethylester (15)

12.5.1. Carbomethoxymethanphosphonsäurediethylester (15a)¹⁷

Eine Mischung aus 100.0 g (0.65 mol) Bromessigsäuremethylester und 108.6 g (0.65 mol) Phosphorigsäuretriethylester wurden in einem Destillationskolben bis zur beendeten Ethylbromid-Abspaltung erhitzt. Bei der anschließenden Destillation wurden bei $88^{\circ}\text{--}90^{\circ}\text{C}/5\cdot 10^{-2}$ Torr 96.2 g (70 %) des Esters erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3); 2.97 (d, J = 21.0 Hz, 2H, P-CH_2); 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3); 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3).

12.5.2. Carboethoxymethanphosphonsäurediethylester (15b)¹⁷

Eine Mischung aus 100.0 g (598.7 mmol) Bromessigsäureethylester und 99.5 g (598.7 mmol) Phosphorigsäuretriethylester wurden in einem Destillationskolben bis zur beendeten Ethylbromid-Abspaltung erhitzt. Bei der anschließenden Destillation wurden bei $90^{\circ}\text{--}92^{\circ}\text{C}/5\cdot 10^{-2}$ Torr 96.7 g (72 %) des Esters erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3); 2.95 (d, J = 21.0 Hz, 2H, P-CH_2); 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3).

12.5.3. Carbo-tert.-butoxymethanphosphonsäurediethylester (15c)

Eine Mischung aus 100.0 g (512.66 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 85.16 g (512.66 mmol) Phosphorigsäuretriethylester wurden in einem Destillationskolben bis zur beendeten Ethylbromid-Abspaltung erhitzt. Bei der anschließenden Destillation wurden bei $95^{\circ}\text{--}97^{\circ}\text{C}/5\cdot 10^{-2}$ Torr 89.2 g (69 %) des Esters erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3); 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.86 (d, J = 21.0 Hz, 2H, P-CH_2); 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3).

IR (Film): 2980 s, 2938 s, 2910 s (CH); 1730 s (C=O); 1475 w, 1450 w (CH Def.); 1390 s, 1368 s (tBu); 1287 s, 1256 s (P=O); 1165 s, 1110 s (C-O); 1050 s, 1028 s (P-O); 965 s.

MS (70 eV, 90°C): m/e = 252 (1.2 %, M^+); 237 (2.6 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 195 (58.3 %, $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$); 179 (91.7 %, $\text{M}^+ - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 169 (21.1 %); 152 (25.0 %); 151 (58.3 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{tBu}$); 141 (8.3 %); 137 (9.4 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$); 125 (45.8 %); 122 (58.3 %, $\text{M}^+ - (\text{CH}_2\text{CO}_2\text{tBu u. C}_2\text{H}_5)$); 109 (60.5 %); 108 (16.1 %); 97 (26.1 %); 81 (22.2 %); 65 (17.2 %); 57 (91.6 %, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41 (100 %); 39 (33.3 %); 29 (75.1 %, $-\text{C}_2\text{H}_5$).

5.400 mg Subst., 4.180 mg H_2O , 9.493 mg CO_2 .

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$ (252.25)	Ber. C	47.62	H	8.39
	Gef. C	47.98	H	8.66

12.5.4. 1-Carbomethoxy-ethan-1-phosphonsäurediethylester (15d)⁹⁷

Eine Mischung aus 50.0 g (299.35 mmol) DL-2-Brompropionsäuremethylester und 49.75 g (299.35 mmol) Phosphorigsäuretriethylester wurden in einem Destillationskolben bis zur beendeten Ethylbromid-Abspaltung erhitzt. Bei der anschließenden Destillation wurden bei $89^{\circ}\text{--}91^{\circ}\text{C}/5\cdot 10^{-2}$ Torr 47.0 g (70 %) des Esters erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3); 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)$); 3.05 (dq, J = 23.5 u. 7.0 Hz, 1H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)$); 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3); 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3).

12.6. Isopropyltriphenylphosphoniumbromid

64.2 g (245.0 mmol) Triphenylphosphin und 30.13 g (245.0 mmol) Isopropylbromid wurden in Substanz in einem Bombenrohr zusammengegeben, dieses zugeschmolzen und 24 Std. auf 140°C erhitzt. Das entstandene weiße Salz wurde fein zerrieben und, nach Auswaschen der nicht reagierten Edukte mit Ether, abgutscht und i. Vak. getrocknet. Ausb. 83.1 g (88 %).

13. Synthese von β -(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-substituierten Acrylsäureestern (9/10)

13.1.1. (E)- u. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäuremethylester (9a/10a)

15.8 g (121.39 mmol) des aus der Spaltung von 1,2,5,6-Di-acetonmannit nach 12.3. resultierenden rohen (R*)-Glycerinaldehydacetonids 8, das laut ^1H -NMR-Analyse ca. 10 % Essigsäure enthielt, wurden in 100 ml Methylenchlorid portionsweise mit 51.5 g (154.0 mmol) 14a versetzt. Nach 12 Std. bei 22°C wurde i. Vak. einrotiert. Den öligen Rückstand extrahierte man mit Pentan, entfernte das Solvens i. Vak. und erhielt durch Destillation 22.1 g (97 %) 9a/10a im Verhältnis 94/6 laut ^1H -NMR.

9a: farblose Flüssigkeit vom Sdp. 62°C/5·10⁻³ Torr.

Die analoge Umsetzung des nach 12.3. resultierenden essigsäurefreien (R*)-Glycerinaldehydacetonid in Methylenchlorid mit 14a lieferte 9a/10a im Verhältnis 50/50 laut ^1H -NMR.

Ameisensäure und Propionsäure bewirkten bei der durchgeführten Wittig-Reaktion ebenfalls eine Steuerung zugunsten des ungesättigten trans-Esters (9a : 10a = 94 : 6). Bei Verwendung von Hexansäure wurden 9a und 10a im Verhältnis 60 : 40 laut ^1H -NMR erhalten.

^1H -NMR von 9a (CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3H, CH₃); 1.44 (s, 3H, CH₃); 3.67 (dd, J = 9.0 u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.20 (dd, J = 9.0 u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.71 (tdd, J = 7.0, 5.5 u. 1.5 Hz, 1H, 4-H); 6.10 (dd, J = 16.0 u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.95 (dd, J = 16.0 u. 5.5 Hz, 1H, olef. H).

^1H -NMR von 10a (CDCl₃): δ = 1.39 (s, 3H, CH₃); 1.43 (s, 3H, CH₃); 3.60 (dd, J = 8.0 u. 6.5 Hz, 1H, 5-H); 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.38 (dd, J = 8.0 u. 6.5 Hz, 1H, 5-H); 5.50 (tdd, J = 7.0, 6.5 u. 1.5 Hz, 1H, 4-H); 5.85 (dd, J = 11.5 u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.41 (dd, J = 11.5 u. 6.5 Hz, 1H, olef. H).

J = 7.0, 6.5 u. 1.5 Hz, 1H, 4-H); 5.85 (dd, J = 11.5 u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.41 (dd, J = 11.5 u. 6.5 Hz, 1H, olef. H).

IR (Film): 2990 s, 2950 s (CH); 1730 s (C=O); 1660 m (C=C); 1433 m (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1303 s; 1259 s; 1210 s; 1168 s (C-O); 1058 s; 842 s.

9a: $(\alpha)_D^{22} = 46.4^\circ$ (c = 12.0, CHCl₃)

10a: $(\alpha)_D^{22} = 132.0^\circ$ (c = 18.0, CHCl₃)

4.767 mg Subst., 3.150 mg H₂O, 10.114 mg CO₂.

C₉H₁₄O₄ (186.20) Ber. C 58.05 H 7.57

Gef. C 57.90 H 7.39

13.1.2. (E)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure-
methylester (9a) (Horner-Synthese)

Zu einer Aufschlämmung von 2.40 g (100.0 mmol) Natriumhydrid in 200 ml abs. 1,2-Dimethoxyethan wurden bei 22°C 21.0 g (100.0 mmol) Carbomethoxymethanphosphonsäurediethylester 15a langsam zugetropft. Nach 1 Std. bei 22°C wurden 13.0 g (100.0 mmol) reines 8 in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan so zugegeben, daß die Temperatur unter 25°C blieb. Nach 1 Std. bei 22°C wurde noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und dann mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄, Entfernen des Solvens i. Vak. und Destillation lieferten 38.0 g (95 %) ¹H-NMR-reines 9a.

13.1.3. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure-
methylester (10a) (Wittig-Synthese)

44.0 g (338.0 mmol) des aus der Spaltung von 1,2,5,6-Diacetonmannit nach 12.3. resultierenden essigsäurefreien (R*)-Glycerinaldehydacetons 8 wurden in 300 ml Methanol bei 0°C portionsweise mit 113.0 g (338.0 mmol) 14a versetzt. Nach 30 Minuten bei 0°C wurde i. Vak. einrotiert. Den öligen Rückstand extrahierte man mit Pentan, entfernte das Solvens i. Vak. und erhielt durch Destillation 59.8 g (95 %) 9a/10a im Verhältnis 12/88 laut $^1\text{H-NMR}$. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/Petrolether = 7 : 1) konnten 51.2 g (81.3 %) $^1\text{H-NMR}$ -reines 10a gewonnen werden. Anschließendes Eluieren mit Ether erbrachte 6.6 g (10.5 %) $^1\text{H-NMR}$ -reines 9a.

13.2.1. (E)- u. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
acrylsäureethylester (9b/10b)

Gemäß der bei 13.1.1. beschriebenen Umsetzung wurden aus 44.0 g (338.0 mmol) 8 und 117.75 g (338.0 mmol) 14b und anschließend der Destillation 61.6 g (91 %) 9b/10b im Verhältnis 95/5 laut $^1\text{H-NMR}$ erhalten.

9b: farblose Flüssigkeit vom Sdp. $66^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

Die analoge Umsetzung des nach 12.3. resultierenden essigsäurefreien 8 in Methylenchlorid mit 14b lieferte 9b/10b im Verhältnis 69/31 laut $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ von 9b (CDCl_3): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3);

1.39 (s, 3H, CH₃); 1.45 (s, 3H, CH₃); 3.65 (dd, J = 9.0 u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.17 (dd, J = 9.0 u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.67 (tdd, J = 7.0, 5.5 u. 1.5 Hz, 1H, 4-H); 6.09 (dd, J = 16.0 u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.91 (dd, J = 16.0 u. 5.5 Hz, 1H, olef. H).

¹H-NMR von 10b (CDCl₃): δ = 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.37 (s, 3H, CH₃); 1.43 (s, 3H, CH₃); 3.60 (dd, J = 8.0 u. 6.5 Hz, 1H, 5-H); 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.35 (dd, J = 8.0 u. 6.5 Hz, 1H, 5-H); 5.47 (tdd, J = 7.0, 6.5 u. 1.5 Hz, 1H, 4-H); 5.81 (dd, J = 11.5 u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.35 (dd, J = 11.5 u. 6.5 Hz, 1H, olef. H).

IR (Film): 2995 s, 2938 s, 2900 m, 2870 m (CH); 1725 s (C=O); 1662 m (C=C); 1450 m; 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1300 s; 1258 s; 1210 s; 1172 s (C-O); 1152 s; 1060 s; 1030 s; 983 s; 841 s.

9b: $(\alpha)_D^{22} = 43.2^\circ$ (c = 8.13, CHCl₃)

10b: $(\alpha)_D^{22} = 121.0^\circ$ (c = 9.26, CHCl₃)

5.005 mg Subst., 3.540 mg H₂O, 10.966 mg CO₂.

C₁₀H₁₆O₄ (200.23) Ber. C 59.98 H 8.05

Gef. C 59.79 H 7.92

13.2.2. (E)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure-
ethylester (9b) (Horner-Synthese)

Gemäß der bei 13.1.2. beschriebenen Umsetzung wurden aus 4.4 g (183.33 mmol) Natriumhydrid in 300 ml abs. 1,2-Dimethoxyethan,

41.1 g (183.33 mmol) 15b und 24.0 g (184.4 mmol) reinem 8 in 20 ml abs. 1,2-Dimethoxyethan nach Standardaufarbeitung und Destillation 34.14 g (93 %) ¹H-NMR-reines 9b erhalten.

13.2.3. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure-
ethylester (10b) (Wittig-Synthese)

Gemäß der bei 13.1.3. beschriebenen Umsetzung wurden aus 44.0 g (338.0 mmol) reinem 8 und 117.75 g (338.0 mmol) 14b nach Standardaufarbeitung und anschließender Destillation 62.26 g (92 %) 9b/10b im Verhältnis 15/85 laut ¹H-NMR erhalten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/Petrolether = 7 : 1) konnten 52.1 g (77 %) ¹H-NMR-reines 10b gewonnen werden. Anschließendes Eluieren mit Ether erbrachte 8.5 g (12.6 %) ¹H-NMR-reines 9b.

13.3. (E)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure-
tert.-butylester (9c) (Horner-Synthese)

Zu einer Aufschlämmung von 8.11 g (338.0 mmol) Natriumhydrid in 600 ml abs. 1,2-Dimethoxyethan wurden bei 22°C 85.26 g (338.0 mmol) 15c langsam zugetropft. Nach 1 Std. bei 22°C wurden 44.0 g (338.0 mmol) reines 8 in 30 ml abs. 1,2-Dimethoxyethan so zugegeben, daß die Temperatur unter 25°C blieb. Nach 1 Std. bei 22°C wurde noch 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt und dann mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄, Entfernen des Solvens i. Vak.

und Destillation lieferten 70.21 g (91 %) ^1H -NMR-reines 9c als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $72^\circ\text{--}73^\circ\text{C}/5\cdot 10^{-3}$ Torr.

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.45 (s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.63 (dd, $J = 9.0$ u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.16 (dd, $J = 9.0$ u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.45-4.71 (m, 1H, 4-H); 5.98 (dd, $J = 16.0$ u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.78 (dd, $J = 16.0$ u. 5.5 Hz, 1H, olef. H).

IR (Film): 2980 s, 2935 s, 2870 s (CH); 1720 s (C=O); 1659 m (C=C); 1473 m, 1450 m (CH Def.); 1390 m, 1361 s (tBu); 1379 s, 1369 s (gem. CH_3); 1328 m; 1306 s; 1259 s; 1210 s; 1150 s; 1118 s; 1060 s (C-O); 978 s; 842 s.

$(\alpha)_D^{22} = 40.6^\circ$ ($c = 3.52$, CHCl_3)

MS (70 eV, 110°C): $m/e = 228$ (schwach, M^+); 213 (31.6 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 172 (1.4 %, $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$); 157 (22.0 %, 213- $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$); 155 (16.3 %, $\text{M}^+ - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 142 (17.7 %); 127 (5.7 %, $\text{M}^+ - \text{Acetonid}$); 115 (22.5 %); 114 (10.5 %, $\text{M}^+ - \text{CHCO}_2\text{tBu}$); 97 (68.4 %); 84 (22.0 %); 72 (42.1 %, - $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$); 59 (31.6 %); 57 (100 %, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 43 (63.2 %).

4.079 mg Subst., 3.200 mg H_2O , 9.437 mg CO_2 .

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (228.29)

Ber. C 63.13 H 8.83

Gef. C 63.14 H 8.78

13.4. Hydrierung von 9a

13.4.1. mit $\text{H}_2/\text{Pd/C}$

Bei der Hydrierung von 9a mit Pd (5 %)/C in Methanol wurde laut ^1H -NMR ein Gemisch aus 19 und teiltracemischem 20 erhalten.

13.4.2. mit Diimin¹⁸

β -(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propionsäuremethylester (20)

Zu einer Aufschlammung von 39.75 g (205.0 mmol) 23 und 15.27 g (82.0 mmol) 9a in 400 ml abs. Dioxan wurde eine Lösung von 23.45 ml (410.0 mmol) Eisessig in 95 ml abs. Dioxan zugetropft. Nach 20 Std. Rühren bei 22°C wurde die zunächst gelbliche Aufschlammung farblos. Entfernen des Solvens i. Vak., Aufnahme des Rückstandes in Ether, Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 , erneute Entfernung des Solvens i. Vak. und Destillation erbrachten 14.4 g (93 %) 20 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 63°C/5·10⁻³ Torr.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.33 u. 1.38 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.63-2.07 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 2.27-2.62 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3.48-3.63 (m, 1H, 4-H); 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.87-4.32 (m, 2H, 5-H).

IR (Film): 2990 s, 2970 s, 2935 s, 2870 m (CH); 1740 s (C=O); 1440 m; 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1250 s, 1210 s, 1170 s, 1150 s, 1075 s (C-O); 855 m.

$(\alpha)_D^{22} = 10.7^\circ$ ($c = 17.3$, CHCl_3)

5.124 mg Subst., 3.920 mg H_2O , 10.773 mg CO_2 .

$C_9H_{16}O_4$ (188.22)

Ber. C 57.43 H 8.56

Gef. C 57.38 H 8.56

14. Umcyclisierungen von 10a und 10b zum Butenolid 25

14.1. (5R)-5-(Hydroxymethyl)-2 (5H)-furanon (25)¹⁹

Zu einer Lösung von 20.0 g (107.4 mmol) 10a in 100 ml Acetonitril wurden unter Rühren bei 22°C 30 ml 2N Schwefelsäure getropft. Die anfangs trübe Lösung klarte nach 20 Minuten auf. Nach 3 Std. bei 22°C wurde das Solvens i. Vak. entfernt und das Reaktionsprodukt durch mehrmaliges Extrahieren der zurückbleibenden Wasserphase mit Chloroform gewonnen. Trocknung der organischen Phase über $MgSO_4$ und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 11.88 g (97 %) ¹H-NMR-reines Butenolid 25 als farbloses Öl, welches beim Abkühlen kristallisierte. Umkristallisation aus Ether bei 5°C lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 41°C.

¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.55 (dd, J = 12.70 u. 4.40 Hz, ABX, 1H, CH_2OH); 3.82 (dd, J = 12.70 u. 3.40 Hz, ABX, 1H, CH_2OH); 4.24 (s, 1H, CH_2OH); 5.10 (dddd, J = 4.40, 3.40, 1.95 u. 1.46 Hz, ABX, 1H, $CH-CH_2OH$); 6.06 (dd, J = 5.86 u. 1.95 Hz, 1H, olef. H); 7.53 (dd, J = 5.86 u. 1.46 Hz, 1H, olef. H).

¹H-NMR (D_2O): δ = 3.71 (dd, J = 12.70 u. 4.40 Hz, ABX, 1H, CH_2OH); 3.99 (dd, J = 12.70 u. 3.40 Hz, ABX, 1H, CH_2OH); 5.28 (dddd, J = 4.40, 3.40, 1.95 u. 1.46 Hz, ABX, 1H, $CH-CH_2OH$);

6.20 (dd, J = 5.86 u. 1.95 Hz, 1H, olef. H); 7.67 (dd, J = 5.86 u. 1.46 Hz, 1H, olef. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 61.75 (t, C-5); 84.77 (d, C-4); 122.30 (d, C-2); 155.07 (d, C-3); 174.16 (s, C-1).

IR (Film): 3450 s (br. OH); 3095 w (CH von Alkenen); 2923 m, 2880 m (CH); 1780 s, 1755 s (C=O); 1604 m (C=C); 1329 s (O-H); 1165 s, 1110 s, 1075 s, 1050 s (C-O); 1002 m; 948 m; 921 m; 891 w; 863 s; 820 s.

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = -132.90^\circ$ (c = 2.66, CHCl_3)

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = -183.80^\circ$ (c = 2.0, EtOH)

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$ Ber. 114.03317 Gef. 114.031 (MS)
MS (70 eV, 60°C): m/e = 114 (10.2 %, M^+); 83 (100 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$); 54 (40.3 %); 31 (45.6 %).

5.012 mg Subst., 2.450 mg H_2O , 9.588 mg CO_2 .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$ (114.10) Ber. C 52.63 H 5.30
Gef. C 52.21 H 5.47

14.2. (5R)-5-(Tetrahydropyran-2-ylmethoxy)-2-furanon (11)

Zu einer Lösung von 30.0 g (262.92 mmol) 25 und 56.46 g (671.29 mmol) Dihydropyran in 500 ml Methylenchlorid wurden unter Rühren bei 0°C 0.5 g (2.68 mmol) Paratoluolsulfonsäuremonohydrat gegeben. Nach 2 Std. bei 22°C wurde die Lösung mit 600 ml Ether versetzt und anschließend mit einer Lösung, bestehend aus 120 ml einer gesättigten Natriumbicarbonat-, 120

ml einer gesättigten Kochsalzlösung und 240 ml Wasser, gewaschen. Abtrennen der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. erbrachte 75.6 g eines gelben Öls. PSC des Rohproduktes an Kieselgel mit Pentan/Ether (6:1 $\rightarrow$ Nebenprodukte) und Ether/Chloroform (1:1 $\rightarrow$ THP-Ether) lieferte 48.36 g (92.8 %) 11 als farbloses Öl vom Sdp. 140°C (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.64 (m, 6H, 3 CH_2 (THP)); 3.35-4.13 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, $\text{CH}_2\text{-OHP}$ u. OCH_2 (THP)); 4.65 (m, 1H, CH (Butenolid)); 6.16 (dd, J = 5.86 u. 1.95 Hz, 1H, olef. H); 7.55 (dd, J = 5.86 u. 1.46 Hz, 1H, olef. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 19.14, 19.23, 25.35 u. 30.31 (4t, C-7, C-8 u. C-9); 61.88 u. 62.06 (2t, C-5); 66.48 u. 66.87 (2t, C-10); 82.44 u. 82.78 (2d, C-4); 98.80 u. 99.04 (2d, C-6); 122.18 (d, C-2); 154.59 u. 154.86 (2d, C-3); 172.95 (s, C-1). Die beiden Diastereomeren waren im $^1\text{H-NMR}$ ununterscheidbar. Nach dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum lagen sie im Verhältnis 50 : 50 vor (Integration der Signale des C-5 u. C-10).

IR (Film): 3095 m (CH von Alkenen); 2941 m, 2872 s (CH); 1782 s, 1760 s (C=O); 1604 w (C=C); 1438 m; 1451 m; 1468 m; 1350 s; 1325 s (O-H); 1270 s, 1200 s, 1160 s (C-O); 1128 s; 1075 s; 1033 s; 975 s; 902 m; 889 m; 870 s; 812 s.

$$[\alpha]_D^{22} = -122.80^\circ \quad (c = 4.66, \text{CHCl}_3)$$

$$[\alpha]_D^{22} = -112.50^\circ \quad (c = 3.6, \text{EtOH})$$

MS (70 eV, 110°C): m/e = 198 (schwach, M⁺); 170 (2.2 %); 143 (3.0 %); 115 (1.0 %); 101 (7.1 %); 97 (11.5 %); 85 (100 %), - THP); 67 (9.2 %); 56 (20.0 %); 43 (15.1 %); 41 (25.7 %).

5.476 mg Subst., 3.580 mg H₂O, 12.185 mg CO₂.

C₁₀H₁₄O₄ (198.22) Ber. C 60.59 H 7.12

Gef. C 60.73 H 7.32

14.3. (5S)-(+)-5-(Hydroxymethyl)-γ-butyrolacton (27)

Zur Überprüfung der optischen Reinheit, der von mir dargestellten Verbindungen 11 u. 25, wurde 11 katalytisch hydriert (Pd (5 %)/C, Methanol). Anschließende Abspaltung der THP-Schutzgruppe (2N Schwefelsäure, Methanol) lieferte 27. 27 war mit dem bei ²⁰ beschriebenen Produkt identisch.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.0-2.8 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 3.6-4.0 (m, 3H, -OH u. -CH₂O); 4.65 (m, 1H, -CH₂-CH-O).

(α)_D²² = 31.2° (c = 3.50, EtOH)

14.4. (E)-3-(1',2'-Ethandiol-1'-yl)-acrylsäureethylester ((E)-24b)

Gemäß der bei 14.1. beschriebenen Umsetzung wurden 10.0 g (49.94 mmol) 9b mit 20 ml 2N Schwefelsäure in 60 ml Acetonitril 12 Std. bei 22°C zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation wurden 7.0 g (87.5 %) (E)-24b als farbloses Öl vom Sdp. 120°-125°C (Ölbadtemperatur)/1·10⁻³ Torr erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.38-3.80 (m, 2H, OH); 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.96-4.68 (m, 3H, Diol-Gerüst-H); 6.06 (dd, $J = 16.0$ u. 1.0 Hz, 1H, olef. H); 6.92 (dd, $J = 16.0$ u. 4.0 Hz, 1H, olef. H).

IR (Film): 3550 s (br. OH); 2980 s, 2938 s, 2900 s, 2870 s (CH); 1720 s (C=O); 1658 m (C=C); 1462 w; 1442 w; 1390 w; 1368 s; 1303 s; 1270 s, 1176 s, 1120 s, 1070 s (C-O); 1030 s; 975 s; 879 m.

$[\alpha]_D^{25} = -0.1^\circ$ ($c = 2.23$, CHCl_3)

MS (70 eV, 150°C): $m/e = 160$ (1.3 %, M^+); 129 (57.4 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$); 114 (36.2 %, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 99 (100 %, $\text{M}^+ - (\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{OH})$); 84 (42.5 %, 99- CH_3); 73 (72.3 %, - $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 55 (68.1 %); 45 (38.3 %, - OC_2H_5); 31 (70.2 %, - CH_2OH); 29 (97.9 %, - C_2H_5).

4.885 mg Subst., 3.260 mg H_2O , 9.483 mg CO_2 .

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ (160.17) Ber. C 52.49 H 7.55

Gef. C 52.98 H 7.47

15. (1R, 3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-1-carbonsäureester (Chrysanthemumsäureester)

15.1.1. (1R, 3R)- bzw. (1S, 3S)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan-carbonsäuremethylester (66b bzw. 67b)

Zu 94.4 g (245.0 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid

in 200 ml abs. THF wurden bei 0°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb 15 Minuten 140 ml (224.0 mmol) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C gab man zu der tiefroten Lösung bei -78°C innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 38.0 g (204.0 mmol) 9a in 100 ml abs. THF. Nach 1 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 100 ml Wasser, filtrierte, nahm in 300 ml Ether auf, trocknete die Etherphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Nach Destillation wurden 27.4 g (60 %) 66/67b im Verhältnis 93/7 als farbloses Öl vom Sdp. 69°C/1·10⁻² Torr erhalten.

¹H-NMR von 66b (CDCl_3): δ = 1.18 (s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.21 (s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.33 (s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.41 (s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.51 (dd, J = 8.0 u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.67-4.31 (m, 3H, Acetonid-Gerüst-H).

¹H-NMR von 66b ($(\text{D})_6$ -Benzol): δ = 0.85 (s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.12 (s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.24 (s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.30 (s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.51 (dd, J = 8.0 u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.35 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.43 (dd, J = 8.0 u. 8.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂ (5-H)); 3.60 (ddd, J = 8.0, 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH (4-H)); 3.80 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂ (5-H)).

¹³C-NMR von 66b (CDCl_3): δ = 20.71 u. 21.77 (2q, C-10 u. C-11); 25.86 u. 26.74 (2q, C-8 u. C-9); 25.95 (s, C-3); 31.68 (d, C-4); 35.10 (d, C-2); 51.30 (q, C-12); 69.33 (t, C-6); 75.78 (d, C-5); 108.88 (s, C-7); 171.92 (s, C-1).

$^1\text{H-NMR}$ von 67b (CDCl_3): $\delta = 1.27$ (s, 6H, Cyclopropan- CH_3).

Die restlichen Signale sind ununterscheidbar von 66b.

$^1\text{H-NMR}$ von 67b ($(\text{D})_6$ -Benzol): $\delta = 1.05$ u. 1.17 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.22 u. 1.26 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 3.39 (s, 3H, CO_2CH_3).

Die restlichen Signale sind ununterscheidbar von 66b.

$^{13}\text{C-NMR}$ von 67b (CDCl_3): $\delta = 20.71$ u. 21.44 (2q, C-10 u. C-11); 25.86 u. 26.98 (2q, C-8 u. C-9); 25.95 (s, C-3); 30.50 (d, C-4); 34.95 (d, C-2); 51.30 (q, C-12); 69.33 (t, C-6); 75.78 (d, C-5); 109.22 (s, C-7); 171.70 (s, C-1).

IR (Film): 2982 s, 2948 s, 2870 s (CH); 1728 s (C=O); 1443 s (CH Def.); 1378 s, 1368 s (gem. CH_3); 1279 m; 1205 s; 1170 s, 1060 s (C-O); 1033 m; 835 s.

66b/67b = $93/7$: $(\alpha)_D^{22} = -11.2^\circ$ ($c = 10.4$, CHCl_3)

66b/67b = $100/0$: $(\alpha)_D^{22} = -17.0^\circ$ ($c = 7.2$, CHCl_3)

MS (70 eV, 85°C): $m/e = 228$ (schwach, M^+); 213 (8.1 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 197 (4.0 %, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 181 (4.0 %); 153 (20.0 %); 127 (100 %, $\text{M}^+ - \text{Acetonid}$); 101 (65.3 %, -Acetonid); 95 (28.6 %); 93 (28.6 %); 72 (38.0 %); 59 (14.3 %, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 43 (55.1 %).

4.629 mg Subst., 3.600 mg H_2O , 10.761 mg CO_2 .

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (228.29) Ber. C 63.14 H 8.83

Gef. C 63.44 H 8.70

15.1.2. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxo-
lan-4-yl)-cyclopropanecarbonsäure (66a)

24.0 g (105.0 mmol) des 66/67b-Gemisches wurden mit 8.84 g (155.0 mmol) KOH in 180 ml Methanol 24 Std. bei 22°C gerührt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels nahm man mit Wasser auf, etherte aus, säuerte die wäßrige Phase an, etherte erneut aus, trocknete die organische Phase über MgSO₄, rotierte ein und nahm den wachsartigen Rückstand mit kaltem Pentan auf. Es kristallisierten 18.4 g (87 % bezogen auf 66b) diastereomerenreines 66a vom Schmp. 74.5°-75°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20 u. 1.25 (jeweils s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.33 u. 1.42 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.51 (dd, J = 8.0 u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.45-4.23 (m, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 11.17 (br. s, 1H, CO₂H). In der Mutterlauge konnte 67a anhand des ¹H-NMR-Spektrums identifiziert werden: δ = 1.29 u. 1.30 (jeweils s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.35 u. 1.43 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃).

Die restlichen Signale sind ununterscheidbar von 66a.

Mit etherischem Diazomethan ging 66a zu 98 % in 66b über. Auf diese Reinverbindung beziehen sich die im vorhergehenden Abschnitt aufgeführten analytischen Daten.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.74 u. 21.86 (2q, C-10 u. C-11); 25.77 u. 26.68 (2q, C-8 u. C-9); 27.04 (s, C-3); 31.80 (d, C-4); 35.55 (d, C-2); 69.18 (t, C-6); 75.75 (d, C-5); 109.13 (s, C-7); 177.19 (s, C-1).

IR (KBr): 3300-2500 s (br. Carbonsäure-OH); 3000 s, 2942 s, 2890 m, 2885 m (CH); 1725 s (C=O); 1452 s, 1400 m (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1310 w; 1280 m; 1255 s; 1230 s; 1220 s; 1172 s; 1142 s; 1112 s; 1070 s (C-O); 1052 s; 1005 s; 960 w; 910 w; 832 s.

$$\underline{66a/67a} = 93/7 : (\alpha)_D^{22} = -11.5^\circ \text{ (c = 2.5, EtOH)}$$

$$\underline{66a/67a} = 100/0 : (\alpha)_D^{22} = -15.5^\circ \text{ (c = 2.0, EtOH)}$$

4.067 mg Subst., 3.030 mg H₂O, 9.180 mg CO₂.

C₁₁H₁₈O₄ (214.26) Ber. C 61.66 H 8.47

Gef. C 61.60 H 8.34

15.1.3. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1',2'-ethandiol-1'-yl)-
cyclopropan-carbonsäuremethylester (76a)

Eine Lösung von 10.0 g (43.8 mmol) 66a in 60 ml THF wurde mit 10 ml 2N Schwefelsäure versetzt und 15 Std. bei 22°C gerührt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Chloroform/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄, Entfernen des Solvens i. Vak. und anschließende Destillation lieferten 7.1 g (86.1 %) 76a als blaßgelbes, zähflüssiges Öl vom Sdp. 101^o-104^oC/5·10⁻³ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18 (s, 6H, Cyclopropan-CH₃); 1.48 (dd, J = 8.0 u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.16-3.58 (m, 3H, Diol-Gerüst-H); 3.64 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.97 (br. s, 2H, 2 OH).

IR (Film): 3450 s (br. OH); 2980 m, 2958 s, 2920 s, 2865 s (CH); 1725 s (C=O); 1440 s, 1376 s (CH Def.); 1282 m; 1210 s; 1168 s; 1122 s; 1080 s (C-O); 1030 m; 985 m; 960 m; 930 m; 871 m.

$$[\alpha]_D^{22} = -21.3^{\circ} \quad (c = 2.34, \text{CHCl}_3)$$

4.688 mg Subst., 3.590 mg H₂O, 9.804 mg CO₂.

C₉H₁₆O₄ (188.27) Ber. C 57.43 H 8.57

Gef. C 57.07 H 8.57

15.1.4. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(formyl)-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (59b) (Caronaldehydsäuremethylester)

15.1.4.1. 59b aus 76a

9.0 g (47.81 mmol) 76a wurden bei 22°C in 200 ml abs. Benzol gelöst und unter Rühren portionsweise mit 21.2 g (47.81 mmol) Bleitetraacetat versetzt. Nach 20 Minuten bei 22°C filtrierte man, engte das Filtrat i. Vak. ein und arbeitete mit Ether/Wasser auf. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. ergaben 5.7 g (76.3 %) ¹H-NMR-reines 59b.

15.1.4.2. 59b aus 66b

18.0 g (78.0 mmol) 66b wurden mit 17.3 g (83.0 mmol) Natriumperjodat (FLUKA, p.a.) in 150 ml THF und 90 ml 2N Schwefelsäure

re 24 Std. bei 22°C gerührt. Nach Filtrieren engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Ether auf, wusch mit Thiosulfatlösung und Wasser, trocknete über MgSO_4 und rotierte das Solvens ab: 11.7 g (95 %) analysenreines 59b.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.30$ u. 1.37 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 2.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, 1-H u. 3-H); 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3); 9.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Aldehyd-H).

IR (Film): 2960 s (CH); 1732 s, 1702 s (C=O); 1440 s (CH Def.); 1380 m; 1336 s; 1275 s; 1235 m; 1170 s (C-O); 1110 m; 1040 s; 970 m; 820 s; 760 s.

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 16.0^\circ$ ($c = 12.0$, CHCl_3)

Die analoge Umsetzung des 93/7-Gemisches von 66/67b führte zu spektroskopisch identischem 59/60b mit $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 13.8^\circ$ ($c = 12.0$, CHCl_3) (ee = 86 %).

5.495 mg Subst., 3.730 mg H_2O , 12.370 mg CO_2 .

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ (156.18)

Ber. C 61.52 H 7.74

Gef. C 61.43 H 7.60

15.1.5. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(hydroxymethyl)-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (64)⁴¹

Zu einer Aufschlammung von 172.0 mg (4.54 mmol) Natriumborhydrid in 10 ml abs. Ethanol wurden bei 22°C 1.89 g (12.1 mmol) 59b, gelöst in 10 ml abs. Ethanol, zugetropft. Nach 15 Std. Rühren bei 22°C wurde das Solvens i. Vak. entfernt,

mit 10 ml 2N Schwefelsäure versetzt und mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 , Entfernen des Solvens i. Vak. und Destillation erbrachten 1.5 g (78.5 %) 64 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $33^\circ\text{--}35^\circ\text{C}/1\text{ Torr}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.21$ (s, 6H, 2 Cyclopropan- CH_3); 1.38 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H, 1-H); 1.68 (dt, $J = 7.0$ u. 5.5 Hz , 1H, 3-H); 3.22 (s, 1H, CH_2OH); 3.62 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H, CH_2OH); 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3).

15.1.6. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (45b) (Chrysanthemumsäuremethylester)

Zu 11.22 g (29.13 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml abs. THF wurden bei 0°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb 15 Minuten 15.4 ml (24.65 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C gab man zu der tiefroten Lösung bei -78°C innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 3.5 g (22.41 mmol) 59b in 10 ml abs. THF. Nach 1 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 50 ml Wasser, filtrierte, engte das Filtrat i. Vak. ein, nahm in 200 ml Pentan auf, trocknete die Pentanphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Nach Destillation wurden 2.5 g (61.2 %) 45b als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $36^\circ\text{C}/0.7\text{ Torr}$ erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.11$ u. 1.25 (jeweils s, 3H, Cyclopropan-

CH₃); 1.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 1-H); 1.68 u. 1.70 (jeweils s, 3H, Isopropyliden-CH₃); 2.05 (ddm, J = 7.0 u. 5.0 Hz, 1H, 3-H); 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.89 (dm, J = 7.0 Hz, 1H, olef. H).

Das Diastereomerenverhältnis von 66/67b änderte sich drastisch mit der Temperatur, bei der 9a und 61 miteinander vereinigt wurden. Für die bei 0°C, -50°C und -78°C durchgeführten Versuche wurden, nach Abbau von 66/67b bis zu 45/46b, folgende Drehwerte von 45/46b gemessen:

	<u>45b:46b</u>	ee %
0°C: (α) _D ²² = 3.8° (c = 1.6, EtOH)	60:40	20
0°C: (α) _D ²² = 4.8° (c = 5.5, CHCl ₃)		
-50°C: (α) _D ²² = 12.4° (c = 1.7, EtOH)	83:17	66
-50°C: (α) _D ²² = 15.7° (c = 8.3, CHCl ₃)		
-78°C: (α) _D ²² = 16.1° (c = 1.4, EtOH)	93: 7	86
-78°C: (α) _D ²² = 20.5° (c = 9.7, CHCl ₃)		
--- : (α) _D ²² = 18.7° (c = 1.4, EtOH)	> 99: 1	> 98
--- : (α) _D ²² = 23.8° (c = 11.0, CHCl ₃)		

15.1.7. (1R,3R)- bzw. (1S,3S)-2,2-Dimethyl-1-(hydroxy-
methyl)-3-(2-methylpropenyl)-cyclopropan (68/69)
{Chrysanthemol}

Zu einer Suspension von 343.5 mg (9.05 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Ether wurden unter Rühren und Schutzgas 3.0 g (16.46 mmol), des bei -50°C erhaltenen, 66/67b in 10 ml abs. Ether langsam zugetropft. Nach 4 Std. bei 22°C wurde mit 20 ml 2N Schwefelsäure versetzt und mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 , Abrotieren des Solvens i. Vak. und nachfolgende Destillation lieferten 2.31 g (91 %) 68/69 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $69^{\circ}\text{--}72^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-2}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96–1.30 (m, 2H, 1-H u. 3-H); 1.04 (s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.13 (s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.68 u. 1.71 (jeweils s, 3H, Isopropyliden- CH_3); 2.03 (s, 1H, CH_2OH); 3.51 (dd, J = 11.5 u. 7.5 Hz, 1H, CH_2OH); 3.79 (dd, J = 11.5 u. 6.5 Hz, 1H, CH_2OH); 4.87 (dm, J = 7.0 Hz, 1H, olef. H).

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 26.8^{\circ} \quad (c = 1.56, \text{EtOH})$$

15.1.8. (+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenyllessigsäure-
(2,2-dimethyl-1-(methylen)-3-(2-methylpropenyl)-
cyclopropan}-ester (71/72) (Mosher-Analyse)

520 mg (3.4 mmol) des bei 15.1.7. hergestellten 68/69 wurden in einer Lösung aus 5 ml Pyridin und 5 ml CCl_4 mit 860.0 mg (3.4 mmol) (+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenylacetylchlorid (70) versetzt und 17 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Ether/Wasser aufgearbei-

tet. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Abrotieren des Solvens i. Vak. erbrachten 1.23 g (98 %) analysenreines 71/72 als farbloses, viskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ von 70 (CDCl_3): $\delta = 3.71$ (q, $J = 1.2$ Hz, 3H, OCH_3); 7.46 (s, 5H, Phenyl-H).

Im 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des rohen Esters erkannte man für die CH_2 -Protonen zwei Signalsätze, deren Maschinenintegration ein Diastereomeren- und damit bezüglich 68/69 ein Enantiomerenverhältnis von 83/17 ergab.

$^1\text{H-NMR}$ vom Hauptmengenprodukt (CDCl_3): $\delta = 0.90$ -1.43 (m, 2H, 1-H u. 3-H); 1.01 u. 1.13 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, Isopropyliden- CH_3); 1.69 (s, 3H, Isopropyliden- CH_3); 3.56 (q, $J = 1.2$ Hz, 3H, OCH_3); 4.13 (dd, $J = 11.7$ u. 8.8 Hz, 1H, OCH_2 -CH); 4.63 (dd, $J = 11.7$ u. 7.0 Hz, 1H, OCH_2 -CH); 4.84 (dsept, $J = 7.8$ u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 7.22-7.66 (m, 5H, Phenyl-H).

$^1\text{H-NMR}$ vom Mindermengenprodukt (CDCl_3): $\delta = 4.19$ (dd, $J = 11.7$ u. 8.8 Hz, 1H, OCH_2 -CH); 4.56 (dd, $J = 11.7$ u. 7.0 Hz, 1H, OCH_2 -CH).

Die restlichen Signale sind ununterscheidbar vom Hauptmengenprodukt.

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3010 m (arom. CH); 2972 s, 2946 s, 2917 s, 2865 m (CH); 1745 s (C=O); 1600 w (C=C); 1490 m (arom. CH); 1450 s (CH Def.); 1378 w, 1368 w (gem. CH_3); 1270 s; 1245 s; 1185 s; 1162 s; 1121 s; 1079 m (C-O); 1020 s; 995 s;

761 m; 718 s; 692 s (oop).

Sdp. $190^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3}$ Torr

$(\alpha)_D^{22} = 47.7^{\circ}$ ($c = 2.40$, EtOH)

$(\alpha)_D^{22} = 57.2^{\circ}$ ($c = 2.26$, CHCl_3)

MS (70 eV, 110°C): $m/e = 370$ (schwach, M^+); 189 (12.6 %, M^+ -
($\text{CF}_3\text{-C}(\text{OCH}_3\text{)-Ph}$); 182 (11.3 %); 167 (6.0 %); 154 (6.6 %);
139 (8.6 %); 123 (100 %, M^+ -($\text{Ph-C}(\text{CF}_3)(\text{OCH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2$); 121
(24.6 %); 107 (29.9 %); 105 (23.3 %); 93 (30.5 %); 91 (30.5 %);
81 (71.8 %, 123- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 79 (35.9 %); 67 (30.5 %); 55 (28.6 %);
41 (43.2 %).

3.935 mg Subst., 2.530 mg H_2O , 9.421 mg CO_2 .

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{F}_3$ (370.42)	Ber. C	64.85	H	6.80
	Gef. C	65.34	H	7.19

15.2.1. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropanecarbonsäureethylester (66c)

Zu 130.0 g (337.40 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 300 ml abs. THF wurden bei 0°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb 20 Minuten 207.0 ml (331.2 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C gab man zu der tiefroten Lösung bei -78°C innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 60.0 g (299.67 mmol) 9b in 150 ml abs. THF. Nach 2 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 150 ml Wasser, filtrierte, nahm in 400 ml Ether auf, trocknete

die Etherphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak.
ab. Nach Destillation wurden 43.9 g (60.5 %) 66c als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $71^\circ\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.16$ u. 1.20 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3H); 1.33 u. 1.41 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.51 (dd, $J = 8.0$ u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 1-H); 3.58 - 4.16 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D})_6$ -Benzol): $\delta = 0.92$ u. 1.21 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.31 u. 1.38 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.60 (dd, $J = 8.0$ u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 1-H); 3.50 (dd, $J = 8.0$ u. 8.0 Hz, 1H, Acetonid-O- CH_2 (5-H)); 3.68 (ddd, $J = 8.0$, 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid-O- CH (4-H)); 3.88 (dd, $J = 8.0$ u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid-O- CH_2 (5-H)); 3.98 u. 3.99 (jeweils q, $J = 7.0$ Hz, 2H, diastereotope $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

IR (Film): 2980 s, 2938 s, 2870 s (CH); 1730 s (C=O); 1450 m (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1258 m; 1230 s; 1202 s; 1170 s; 1112 s; 1060 s (C-O); 1030 s; 978 m; 832 s.

$(\alpha)_D^{22} = -13.1^\circ$ ($c = 10.06$, CHCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.38$ (q, C-13); 20.65 u. 21.77 (jeweils q, C-10 u. C-11); 25.80 u. 26.80 (jeweils q, C-8 u. C-9); 25.89 (s, C-3); 31.80 (d, C-4); 35.01 (d, C-2); 60.03 (t, C-12); 69.36 (t, C-6); 75.75 (d, C-5); 108.79 (s, C-7); 171.25 (s, C-1).

3.773 mg Subst., 3.030 mg H₂O, 8.878 mg CO₂.

C₁₃H₂₂O₄ (242.32) Ber. C 64.43 H 9.15

Gef. C 64.22 H 8.99

15.2.2. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan-carbonsäure (66a)

20.0 g (82.53 mmol) 66c wurden mit 9.30 g (165.77 mmol) KOH in 180 ml Methanol 36 Std. bei 22°C gerührt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels nahm man mit Wasser auf, etherte aus, säuerte die wäßrige Phase an, etherte erneut aus, trocknete die organische Phase über MgSO₄ und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Es kristallisierten 16.0 g (90.5 %) diastereomerenreines 66a vom Schmp. 74°-75°C.

15.2.3. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1',2'-ethandiol-1'-yl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (76b)

Eine Lösung von 8.0 g (33.01 mmol) 66c in 50 ml THF wurde mit 10 ml 2N Schwefelsäure versetzt und 17 Std. bei 22°C gerührt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Chloroform/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄, Entfernen des Solvens i. Vak. und anschließende Destillation lieferten 5.87 g (87.9 %) 76b als blaßgelbes, viskoses Öl vom Sdp. 102°-104°C/5·10⁻³ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (s, 6H, 2 Cyclopropan-CH₃); 1.25

(t, J = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); 1.47 (dd, J = 8.0 u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.15-3.68 (m, 3H, Diol-Gerüst-H); 4.08 (br. s, 2H, 2 OH); 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

IR (Film): 3455 (br. OH); 2980 s, 2960 s, 2925 s, 2870 m (CH); 1723 s (C=O); 1435 s, 1375 s (CH Def.); 1282 m; 1207 s; 1170 s; 1122 s; 1080 s (C-O); 1025 m; 980 m; 959 m; 930 m; 870 m.

$[\alpha]_D^{22} = -18.65^\circ$ (c = 2.16, CHCl₃)

4.728 mg Subst., 3.744 mg H₂O, 10.326 mg CO₂.

C₁₀H₁₈O₄ (202.25) Ber. C 59.38 H 8.97

Gef. C 59.61 H 8.86

15.2.4. (1R, 3R)-2,2-Dimethyl-3-(formyl)-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (59c) (Caronaldehydsäureethylester)

15.2.4.1. 59c aus 76b

5.0 g (24.72 mmol) 76b wurden bei Raumtemperatur in 150 ml abs. Benzol gelöst und unter Rühren portionsweise mit 10.96 g (24.72 mmol) Bleitetraacetat versetzt. Nach 20 Minuten bei 22°C, filtrierte man, engte das Filtrat i. Vak. ein und arbeitete mit Ether/Wasser auf. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. ergaben 3.11 g (74 %) ¹H-NMR-reines 59c.

15.2.4.2. 59c aus 66c

15.0 g (61.90 mmol) 66c wurden mit 13.90 g (65.0 mmol) Natriumperjodat (FLUKA, p.a.) in 120 ml THF und 70 ml 2N Schwefelsäure 21 Std. bei 22°C gerührt. Nach Filtrieren engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Ether auf, wusch mit Thio-sulfatlösung und Wasser, trocknete über MgSO_4 und rotierte das Solvens ab: 9.96 g (94.5 %) analysenreines 59c.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.31 u. 1.36 (jeweils s, 3H, 2 Cyclopropan- CH_3); 2.45 (d, J = 2.0 Hz, 2H, 1-H u. 3-H); 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 9.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Aldehyd-H).

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 11.2^\circ$ (c = 2.96, CHCl_3)

15.2.5. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-
1-carbonsäureethylester (45c) (Chrysanthemumsäure-
ethylester)

Zu 16.0 g (41.52 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 75 ml abs. THF wurden bei 0°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb von 15 Minuten 24.0 ml (38.4 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C gab man zu der tiefroten Lösung bei -78°C innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 5.5 g (32.31 mmol) 59c in 15 ml abs. THF. Nach 1 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 100 ml Wasser, filtrierte, engte das Filtrat i. Vak. ein,

nahm in 250 ml Pentan auf, trocknete die Pentanphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Nach Destillation wurden 3.79 g (59.8 %) 45c als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $37^\circ\text{--}38^\circ\text{C}/0.7$ Torr erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.11$ u. 1.25 (jeweils s, 3H, 2 Cyclopropan- CH_3); 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 1-H); 1.68 u. 1.70 (jeweils s, 3H, Isopropyliden- CH_3); 2.04 (ddm, $J = 7.0$ u. 5.0 Hz, 1H, 3-H); 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.90 (dm, $J = 7.0$ Hz, 1H, olef. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.47$ (q, C-12); 18.41 u. 25.47 (jeweils q, C-7 u. C-8); 20.38 u. 22.23 (jeweils q, C-9 u. C-10); 32.53 (d, C-2); 34.92 (d, C-4); 59.97 (t, C-11); 121.48 (d, C-5); 135.14 (s, C-6); 172.01 (s, C-1).

$(\alpha)_D^{22} = 10.2^\circ$ ($c = 3.36$, CHCl_3)

15.3.1. (1R, 3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan-carbonsäure-tert.-butylester (66d)

Gemäß der bei 15.1.1. beschriebenen Umsetzung wurden 41.7 g (108.2 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid, 62.5 ml n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 19.0 g (83.22 mmol) 9c zur Reaktion gebracht. Nach 3 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 100 ml Wasser, filtrierte, nahm in 200 ml Ether auf, trocknete die Etherphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Nach Destillation wurden 12.28 g (54.6 %) 66d als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $79^\circ\text{--}81^\circ\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr

erhalten, das beim Abkühlen spontan kristallisierte. Durch Umkristallisation aus Ether/Pentan bei 0°C wurden 11.9 g (52.9 %) feine Nadeln 66d mit Schmp. 95°C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.14 u. 1.18 (jeweils s, 3H, 2 Cyclopropan- CH_3); 1.34 u. 1.40 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.45 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.48-4.13 (m, 3H, Acetonid-Gerüst-H).

Das zweite Cyclopropan-H(3-H) konnte im 80 MHz- $^1\text{H-NMR}$ nicht lokalisiert werden.

$^1\text{H-NMR}$ ((D_6) Benzol): δ = 0.81 u. 1.21 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.29 u. 1.37 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.34 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.60 (dd, J = 8.0 u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 1.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 3.45 (dd, J = 8.0 u. 8.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH_2 (5-H)); 3.60 (ddd, J = 8.0, 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH (4-H)); 3.78 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH_2 (5-H)).

IR (KBr): 3000 s, 2980 s, 2930 s, 2865 m (CH); 1712 s (C=O); 1462 m (CH Def.); 1390 s, 1365 s (tBu); 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1340 m; 1322 m; 1279 m; 1248 s; 1231 s; 1210 s; 1160 s; 1142 s; 1113 s; 1060 s (C-O); 1050 s; 968 m; 872 m; 830 s.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 20.62 u. 21.95 (jeweils q, C-10 u. C-11); 25.26 (s, C-3); 25.92 u. 26.80 (jeweils q, C-8 u. C-9); 28.29 (q, C-13, C-14 u. C-15); 33.19 (d, C-4); 34.13 (d, C-2); 69.42 (t, C-6); 75.99 (d, C-5); 80.11 (s, C-12); 108.88 (s, C-7); 170.79 (s, C-1).

$$(\alpha)_D^{22} = -23.6^\circ \quad (c = 1.53, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 40°C): m/e = 270 (1.2 %, M⁺); 255 (4.3 %, M⁺-CH₃); 214 (2.7 %); 199 (6.5 %); 197 (5.9 %, M⁺-OC(CH₃)₃); 171 (7.0 %); 156 (12.9 %); 139 (12.4 %); 114 (25.8 %, -(CH-CO₂tBu o. CH-Acetonid)); 113 (92.5 %, 114-H); 111 (11.8 %); 101 (69.4 %, -(Acetonid o. CO₂tBu)); 95 (23.6 %); 72 (25.8 %); 57 (100 %, -C(CH₃)₃); 43 (61.8 %).

3.560 mg Subst., 3.070 mg H₂O, 8.698 mg CO₂.

C ₁₅ H ₂₆ O ₄ (270.37)	Ber. C	66.64	H	9.69
	Gef. C	66.68	H	9.65

15.3.2. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropancarbonsäure (66a)

10.0 g (36.98 mmol) 66d wurden mit 10.37 g (184.93 mmol) KOH in 200 ml Methanol 15 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels nahm man mit Wasser auf, etherte aus, säuerte die wäßrige Phase an, etherte erneut aus, trocknete die organische Phase über MgSO₄ und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Es kristallisierten 5.66 g (71.5 %) diastereomerenreines 66a vom Schmp. 74°-75°C.

15.3.3. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(formyl)-cyclopropan-1-carbonsäure-tert.-butylester (59d) (Caronaldehyd-säure-tert.-butylester)

12.0 g (44.38 mmol) 66d wurden mit 10.0 g (46.75 mmol) Natriumperjodat (FLUKA, p.a.) in 110 ml THF und 50 ml 2N Schwefelsäure 25 Std. bei 22°C gerührt. Nach Filtrieren engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Ether auf, wusch mit Thio-sulfatlösung und Wasser, trocknete die Etherphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab: 7.18 g (92.8 %) analysenreines 59d.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.30 u. 1.32 (jeweils s, 3H, 2 Cyclopropan- CH_3); 1.46 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H, 1-H u. 3-H); 9.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Aldehyd-H).

$(\alpha)_D^{22} = 11.1^\circ$ (c = 3.1, CHCl_3)

15.3.4. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-1-carbonsäure-tert.-butylester (45d) (Chrysanthemum-säure-tert.-butylester)

Gemäß der bei 15.1.6. beschriebenen Umsetzung wurden 17.0 g (44.12 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid, 24.75 ml (39.60 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 6.0 g (33.43 mmol) 59d zur Reaktion gebracht. Nach 3 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 100 ml Wasser, filtrierte, engte das Filtrat i. Vak. ein, nahm in 300 ml Pentan auf, trocknete die Pentanphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Nach Destillation wurden 4.51 g (60.2 %) analysenreines 45d als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 110°-111°C/15 Torr erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.10$ u. 1.23 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 1-H); 1.43 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.69 u. 1.71 (jeweils s, 3H, Isopropyliden- CH_3); 1.96 (ddm, $J = 7.0$ u. 5.0 Hz, 1H, 3-H); 4.90 (dm, $J = 7.0$ Hz, 1H, olef. H).

$(\alpha)_D^{22} = 1.0^\circ$ ($c = 1.40$, CHCl_3)

15.4. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(formyl)-cyclopropan-1-carbonsäure (59a) (Caronaldehydsäure)

10.0 g (46.67 mmol) 66a wurden mit 10.48 g (49.0 mmol) Natriumperjodat (FLUKA, p.a.) in 75 ml THF und 55 ml 2N Schwefelsäure 24 Std. bei 22°C gerührt. Nach Filtrieren engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Ether auf, wusch mit Thiosulfatlösung und Wasser, trocknete die Etherphase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Es blieben 6.47 g (97.5%) analysenreines 59a als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.31$ u. 1.38 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 2.46 (dd, $J = 2.5$ u. 1.0 Hz, 1H, 3-H); 2.47 (dd, $J = 1.5$ u. 1.0 Hz, 1H, 1-H); 9.52 (dd, $J = 2.5$ u. 1.5 Hz, 1H, Aldehyd-H); 10.35 (s, 1H, Carbonsäure-H).

$(\alpha)_D^{22} = 36.9^\circ$ ($c = 3.86$, CHCl_3)

15.5. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-cyclopropan-1,3-dicarbonsäure (78)
 (Caronsäure)

Zu einer Lösung aus 1.0 g (7.03 mmol) 59a in 25 ml Aceton wur-

de bei 20°C eine Lösung, bestehend aus 1.34 g Chromtrioxid, 2.5 ml Wasser und 1.2 ml konz. Schwefelsäure, bis zur bleibenden Orangefärbung der Acetonphase getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C wurde der Überschuß an Oxidationsmittel durch Zugabe einer geringen Menge Isopropylalkohol beseitigt. Nach Filtrieren engte man die Filtrate i. Vak. ein und arbeitete mit Ether/Wasser auf. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Abrotieren des Solvens i. Vak. erbrachte 0.98 g (88.5 %) analysenreines, spontan kristallisierendes 78 mit einem Schmp. von 212°C.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6)Benzol): $\delta = 1.30$ (s, 6H, Cyclopropan- CH_3); 2.11 (s, 2H, 1-H u. 3-H); 9.58 (br. s, 2H, Carbonsäure-H).

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = -27.2^\circ$ ($c = 2.0$, EtOH)

15.6. (1R ,3R)-2,2-Dimethyl-cyclopropan-1,3-dicarbonsäure-
methylester (63) (Caronsäuredimethylester)

Zu einer Lösung von 0.5 g (3.16 mmol) 78 in 20 ml Ether wurde bei 0°C eine etherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung der organischen Phase getropft. Nach Abrotieren des Solvens i. Vak. blieben 577.0 mg (98 %) analysenreines 63 als farblose Flüssigkeit zurück.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 6H, Cyclopropan- CH_3); 2.21 (s, 2H, 1-H u. 3-H); 3.66 (s, 6H, CO_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.41$ (q, C-7 u. C-8); 30.28 (s, C-3);

33.62 (d, C-2 u. C-4); 51.79 (q, C-6 u. C-9); 170.73 (s, C-1 u. C-5).

$$(\alpha)_D^{22} = -32.8^\circ \quad (c = 2.0, \text{EtOH})$$

$$(\alpha)_D^{22} = -21.1^\circ \quad (c = 2.0, \text{CHCl}_3)$$

15.7. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-1-(hydroxymethyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan (79)

Zu einer Suspension von 0.60 g (15.81 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml abs. Ether wurden unter Rühren und Schutzgas 7.0 g (30.66 mmol) 66b in 50 ml Ether langsam zugetropft. Nach 1 Std. bei 22°C wurde noch 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde bei 0°C vorsichtig mit 10 ml Wasser versetzt und anschließend so viel 2N Schwefelsäure zugegeben, daß sich der gebildete Aluminiumhydroxidniederschlag gerade auflöste. Abtrennung der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO_4 , Abrotieren des Solvens i. Vak. und nachfolgende Destillation lieferten 5.67 g (92.4 %) 79 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $83^\circ\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.01\text{--}1.28$ (m, 2H, 1-H u. 3-H); 1.09 (s, 6H, Cyclopropan- CH_3); 1.33 u. 1.41 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 3.08 (s, 1H, CH_2OH); 3.41-4.20 (m, 5H, Acetonid-Gerüst-H u. CH_2OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.38$ (s, C-3); 21.44 u. 22.41 (jeweils q, C-10 u. C-11); 25.83 u. 26.83 (jeweils q, C-8 u. C-9);

31.37 (d, C-4); 32.40 (d, C-2); 61.85 (t, C-1); 69.48 (t, C-6);
77.60 (d, C-5); 108.28 (s, C-7).

IR (Film): 3440 s (br. OH); 2980 s, 2938 s, 2865 m (CH); 1450
m (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1250 s; 1210 s; 1153
s; 1123 m; 1060 s (C-O); 1023 s; 849 s.

$$[\alpha]_D^{22} = 6.1^\circ \quad (c = 6.66, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 100°C): m/e = 200 (schwach, M⁺); 185 (13.5 %, M⁺-
CH₃); 169 (7.2 %, M⁺-CH₂OH); 127 (23.6 %, 185-(CH₃)₂CO); 111
(18.6 %); 101 (54.0 %, -Acetonid); 95 (38.3 %); 93 (11.8 %);
83 (16.9 %); 81 (11.8 %); 72 (46.2 %); 69 (24.8 %); 59 (27.6 %);
55 (27.0 %); 43 (100 %).

4.423 mg Subst., 3.850 mg H₂O, 10.743 mg CO₂.

C₁₁H₂₀O₃ (200.28) Ber. C 65.97 H 10.07

Gef. C 66.29 H 9.74

15.8. (1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-
 1-carbonsäure (45a) (Chrysanthemumsäure)

Zu 40.65 g (105.5 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid
in 300 ml abs. THF wurden bei 0°C unter Rühren und Schutzgas
innerhalb von 15 Minuten 66.0 ml (105.6 mmol) n-Butyllithium
1.6M in Hexan) getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C gab man zu
der tiefroten Lösung bei -78°C innerhalb von 20 Minuten 6.0 g
(42.2 mmol) 59a in 15 ml abs. THF. Nach 1 Std. bei -78°C und
2 Std. bei 10°C versetzte man mit 50 ml Wasser. Nach Abro-

tieren des Lösungsmittels i. Vak. nahm man mit Wasser auf, filtrierte, etherte aus, säuerte die wäßrige Phase an, ether- te erneut aus, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Die anschließende Destillation lieferte 6.4 g (90.15 %) analysenreines 45a vom Sdp. $94^\circ\text{C}/1 \cdot 10^{-1}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.13$ u. 1.28 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 1.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 1-H); 1.68 u. 1.70 (jeweils s, 3H, Isopropyliden- CH_3); 2.08 (ddm, $J = 7.0$ u. 5.5 Hz, 1H, 3-H); 4.90 (dm, $J = 7.0$ Hz, 1H, olef. H); 11.8 (br. s, 1H, Carbon- säure-H).

$(\alpha)_D^{22} = 25.8^\circ$ ($c = 2.36$, CHCl_3)

15.9. (1R ,3R)-trans-2,2-Dimethyl-3-(2'-methoxycarbonyl-
trans-1'-propenyl)-cyclopropan-1-carbonsäure oder
d-trans-seq.-trans-Pyrethrumcarbonsäure (1R ,3R) (77)

Gemäß der bei 13.1.2. beschriebenen Umsetzung wurden 0.59 g (24.62 mmol) Natriumhydrid in 50 ml 1,2-Dimethoxyethan, 5.51 g (24.62 mmol) 15d und 1.4 g (9.85 mmol) 59a zur Reaktion ge- bracht. Nach 1 Std. bei 22°C wurde noch 30 Minuten unter Rück- fluß erhitzt und dann mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trock- nung der organischen Phase über MgSO_4 und Abrotieren des Sol- vens i. Vak. lieferten 2.2 g eines Gemisches aus 15d und 77 laut $^1\text{H-NMR}$. PSC an Kieselgel (Ether/Pentan = 1:3) erbrachte 1.18 g (56.7 %) analysenreines 77 als farbloses Öl vom Sdp.

130°C/2·10⁻¹ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 u. 1.35 (jeweils s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 1-H); 1.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H, olef. CH₃); 2.22 (dd, J = 9.5 u. 5.0 Hz, 1H, 3-H); 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃); 6.48 (dq, J = 9.5 u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 10.36 (br. s, 1H, Carbonsäure-H).

(α)_D²² = 81.1° (c = 3.36, CCl₄)

15.10. Veresterung von 66a unter Verwendung von Thionylchlorid, Pyridin und einem Alkohol

15.10.1. 66b aus 66a

Zu einer Lösung von 1.0 g (4.67 mmol) 66a in 2 ml abs. Ether wurden bei -20°C unter Rühren und Schutzgas 0.68 ml (9.33 mmol) Thionylchlorid mit einer Spritze zugetropft. Nach 1 Std. bei -20°C wurde das Solvens und überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. entfernt, das zurückbleibende gelbliche Öl in 4 ml abs. Pyridin aufgenommen und mit 0.2 ml (4.94 mmol) abs. Methanol versetzt. Nach 14 Std. bei 22°C wurde das Solvens i. Vak. entfernt und mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄, Entfernen des Solvens i. Vak. und anschließende Destillation lieferten 585.0 mg (55.2 %) 66b als farbloses Öl.

15.10.2. 66c aus 66a

Gemäß der bei 15.10.1. beschriebenen Umsetzung wurden 1.0 g (4.67 mmol) 66a, 0.68 ml (9.33 mmol) Thionylchlorid und 0.3 ml (5.11 mmol) abs. Ethanol zur Reaktion gebracht. Nach 16 Std. bei 22°C erfolgte Standardaufarbeitung gemäß 15.10.1.. Es wurden nach Destillation 562.0 mg (49.8 %) 66c als farbloses Öl isoliert.

15.11. Umesterungen von 66b und 66c mit Natrium- bzw. Kaliumalkoholaten

15.11.1. 66c aus 66b

Zu einer Lösung von 1.0 g (43.80 mmol) Natrium in 150 ml abs. Ethanol wurden bei Raumtemperatur unter Rühren und Schutzgas 10.0 g (43.80 mmol) 66b in 20 ml abs. Ethanol getropft. Nach 1 Std. bei 22°C wurde das Solvens i. Vak. entfernt und mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 , Entfernen des Solvens i. Vak. und nachfolgende Destillation erbrachten 9.71 g (91.5 %) ^1H -NMR-reines 66c als farbloses Öl.

15.11.2. 66b aus 66c

Gemäß der bei 15.11.1. beschriebenen Umsetzung wurden 1.0 g (43.80 mmol) Natrium in 150 ml abs. Methanol mit 10.0 g

(41.27 mmol) 66c in 20 ml abs. Methanol zur Reaktion gebracht. Nach 1 Std. bei 22°C erfolgte Standardaufarbeitung gemäß 15.11.1.. Die anschließende Destillation lieferte 8.72 g (92.6 %) ¹H-NMR-reines 66b als farbloses Öl.

15.11.3. 66d aus 66b

In 200 ml abs. Toluol wurden unter Rühren und Schutzgas bei 22°C 14.75 g (131.40 mmol) Kalium-tert.-butylat und 10.0 g (43.80 mmol) 66b zur Reaktion gebracht. Nach 3 Std. bei 22°C wurde bei 5°C vorsichtig, ohne 35°C zu überschreiten, mit 90 ml 2N Schwefelsäure versetzt und mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄, Abrotieren des Solvens i. Vak. und anschließende Destillation lieferten 10.7 g rohes 66d, das mit etwas 66b verunreinigt war.

Die Abtrennung des Methylesters 66b von 66d gelang auf 2 Wegen:

1.) 5.35 g des erhaltenen Rohproduktes wurden mit einer Lösung von 1.25 g (22.28 mmol) KOH in 25 ml abs. Methanol versetzt und 3 Std. bei 22°C gerührt. Nach Entfernung des Solvens i. Vak. wurde mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 4.45 g (37.57 %) 66d als spontan kristallisierendes Öl. Umkristallisation aus Ether/Pentan erbrachte farblose Nadeln vom Schmp. 95°C.

2.) 5.35 g des erhaltenen Rohproduktes wurden mit 50 ml Pen-

tan aufgenommen und 30 Minuten bei -78°C aufbewahrt. Nach dieser Zeit hatte sich im Kolben ein farbloser Niederschlag gebildet, der sich leicht abnutschen ließ. Mit dem Filtrat wurde dieser Vorgang wiederholt. Es ließ sich jedoch beim zweiten Versuch nur noch sehr wenig kristallines Produkt isolieren. Gesamtausbeute: 4.9 g (41.37 %) $^1\text{H-NMR}$ -reines 66d als farbloses Kristallpulver vom Schmp. $94^{\circ}\text{--}95^{\circ}\text{C}$.

16. Die Addition von chiralen und nicht-chiralen Carboal-
koxycarbenoiden an 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)
-2-(methyl)-1-propen (84)

16.1. Herstellung der verwendeten Diazoessigsäureester

16.1.1. Diazoessigsäuremethylester (83a)

Diese Verbindung wurde durch Diazotierung von Glycinmethylesterhydrochlorid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.72$ (s, 3H, CO_2CH_3); 4.82 (s, 1H, CHN_2).

16.1.2. Diazoessigsäureethylester (83b)

Diese Verbindung wurde durch Diazotierung von Glycinethylesterhydrochlorid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.78 (s, 1H, CHN_2).

16.1.3. Diazoessigsäure-tert.-butylester (83c)

Diese Verbindung wurde durch Diazogruppenübertragung auf Carbo-tert.-butoxymethylentriphenylphosphoran (14c) nach⁵⁷ hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.47$ (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.58 (s, 1H, CHN_2).

16.1.4. Diazoessigsäure-(1)-menthylester (83d)

Bromessigsäure-(1)-menthylester (86a)

Zu 64.58 g (319.96 mmol) Bromacetylbromid (EGA, 98 %ig) wurden unter Rühren bei 22°C langsam 50.0 g (319.96 mmol) (1)-Menthol (EGA, GC 99 %ig, $(\alpha)_D^{22} = -50^\circ$ ($c = 10.0$, EtOH)) in 60 ml abs. Benzol getropft, wobei es zu einer starken Bromwasserstoffentwicklung kam. Nach 1 Std. bei 22°C wurde die Lösung noch 30 Minuten auf 80°C erhitzt. Durch anschließende Destillation konnten 66.9 g (75.4 %) analysenreines 86a als farbloses Öl vom Sdp. $85^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-3}$ Torr erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH-CH_3); 0.98-2.22 (m, ca. 9H, Cyclohexan-Gerüst-H); 3.75 (s, 2H, CH_2Br); 4.70 (dt, $J = 10.0$ u. 4.0 Hz, 1H, CO_2CH).

IR (Film): 2960 s, 2920 s, 2870 s (CH); 1729 s (C=O); 1450 m, 1420 w (CH Def.); 1388 m, 1369 m (CH₃ Def.); 1285 s, 1278 s, 1169 m, 1108 m (C-O); 1039 m; 1009 m; 981 s; 965 m; 675 m; 592 s (C-Br).

$$[\alpha]_D^{22} = -63.2^\circ \quad (c = 9.56, \text{EtOH})$$

MS (70 eV, 110°C): m/e = 278, 276 (3.4 %, M⁺).

6.113 mg Subst., 4.090 mg H₂O, 11.653 mg CO₂.

C ₁₂ H ₂₁ O ₂ Br (277.21)	Ber. C	51.99	H	7.64
	Gef. C	52.03	H	7.49

Diazoessigsäure-(1)-menthylester (83d)

Zu einer Lösung von 12.90 g (65.42 mmol) Tosylazid in 70 ml abs. Methylenchlorid wurde unter Rühren bei 0°C innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 30.0 g (65.42 mmol) 14d in 70 ml abs. Methylenchlorid getropft. Nach 1 Std. bei 0°C wurde das Solvens i. Vak. abrotiert, der zurückbleibende Niederschlag 4-mal mit je 150 ml abs. Ether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte i. Vak. einrotiert. Der Rückstand wurde bei 70°C (Ölbadtemperatur)/1·10⁻³ Torr destilliert und das Destillat in einer auf -78°C gekühlten Vorlage aufgefangen. Isoliert wurden 10.9 g (74.3 %) 83d in Form schuppenartiger Kristalle vom Schmp. 48°-49°C.

Die physikalischen Daten dieser Verbindung waren mit den bei 59 angegebenen identisch.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73, 0.85 u. 0.93 (jeweils s, ca. 9H,

3 CH₃); 0.65-2.43 (m, ca. 9H, Cyclohexan-Gerüst-H); 4.60-5.00 (m, 1H, CO₂CH); 4.73 (s, 1H, CHN₂).

16.1.5. Diazoessigsäure-(d)-menthylester (83e)

Bromessigsäure-(d)-menthylester (86b)

Gemäß der bei 16.1.4. beschriebenen Umsetzung wurden 64.58 g (319.96 mmol) Bromacetyl bromid (EGA, 98 %ig) und 50.0 g (319.96 mmol) (d)-Menthol (EGA, GC 99 %ig, $(\alpha)_D^{23} = 48^\circ$ (c = 10.0, EtOH) zur Reaktion gebracht. Nach Destillation konnten 64.5 g (72.7 %) analysenreines 86b als farbloses Öl vom Sdp. 85°C/5·10⁻³ Torr erhalten werden.

Die physikalischen Daten von 86b (¹H-NMR, IR u. MS) waren un-
terscheidbar von 86a.

$$(\alpha)_D^{22} = 62.3^\circ \quad (c = 5.76, \text{EtOH})$$

4.819 mg Subst., 3.330 mg H₂O, 9.240 mg CO₂.

C ₁₂ H ₂₁ O ₂ Br (277.21)	Ber. C	51.99	H	7.64
	Gef. C	52.33	H	7.73

Diazoessigsäure-(d)-menthylester (83e)

Gemäß der bei 16.1.4. beschriebenen Umsetzung wurden 12.9 g (65.42 mmol) Tosylazid und 30.0 g (65.42 mmol) 14e zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation wurden 10.1 g (68.8 %) 83e in Form schuppenartiger Kristalle

vom Schmp. 48° - 49°C isoliert.

Die physikalischen Daten von 83e waren identisch mit denen von 83d.

16.2. 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methyl)-1-propen (84)⁵

Zu 127.9 g (331.9 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 200 ml abs. THF wurden bei 0°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb 15 Minuten 190.16 ml (304.26 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft. Nach 15 Minuten bei 22°C gab man zu der tiefroten Lösung bei -78°C innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 36.0 g (276.6 mmol) des aus der Spaltung von 1,2, 5,6-Diacetonmannit nach 12.3. resultierenden reinen 8 in 50 ml abs. THF. Nach 1 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C versetzte man mit 100 ml Wasser, filtrierte, wusch den Niederschlag mehrmals mit Pentan, engte das Filtrat i. Vak. ein, nahm mit 300 ml Pentan auf, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und rotierte das Solvens i. Vak. ab. Nach Destillation konnten 42.0 g (97.2 %) 84 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $60^{\circ}\text{C}/12$ Torr isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 6H, Acetonid- CH_3); 1.72 u. 1.75 (jeweils d, $J = 1.5$ Hz, 3H, Isopropyliden- CH_3); 3.46 (dd, $J = 8.0$ u. 8.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH_2); 4.03 (dd, $J = 8.0$ u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH_2); 4.77 (ddd, 8.0 , 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH); 5.20 (dsept., $J = 8.0$ u. 1.5 Hz, 1H, olef. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.20$ u. 26.13 (jeweils q, C-8 u. C-9); 25.77 u. 26.95 (jeweils q, C-10 u. C-11); 69.57 (t, C-5);

73.26 (d, C-4); 108.58 (s, C-2); 123.63 (d, C-6); 136.84 (s, C-7).

IR (Film): 2980 s, 2938 s, 2860 s (CH); 1681 m (C=C); 1450 s (CH Def.); 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1240 s, 1215 s, 1155 s, 1058 s (C-O); 868 s; 820 m; 787 m.

$$[\alpha]_D^{22} = 17.3^\circ \quad (c = 10.7, \text{CHCl}_3)$$

3.312 mg Subst., 3.110 mg H₂O, 8.418 mg CO₂.

C₉H₁₆O₂ (156.22) Ber. C 69.20 H 10.32

Gef. C 69.36 H 10.51

16.3. Die Addition von Diazoessigsäuremethylester (83a) an 84

16.3.1. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropancarbonsäuremethylester (cis/trans 66/67b)

100.0 g (640.12 mmol) 84 wurden mit 0.2 g (0.76 mmol) Kupfer-(II)-acetylacetonat versetzt und zu der resultierenden blau gefärbten Lösung unter Rühren bei 100°C innerhalb 2 Std. 6.40 g (63.95 mmol) 83a getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 10 Minuten bis zur vollständigen Stickstoffentwicklung bei 100°C gerührt. Danach wurde überschüssiges 84 im Wasserstrahlvak. (12 Torr) abdestilliert und durch Steigerung des Vak. konnten bei 65°-70°C/1·10⁻² Torr 11.65 g (79.8 %: bezogen auf eingesetztes 83a) cis/trans 66/67b als farbloses Öl

erhalten werden.

$$[\alpha]_D^{22} = 6.66^\circ \text{ (c = 2.19, CHCl}_3\text{)}$$

16.3.2. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan-carbonsäure (cis/trans 66/67a)

11.65 g (51.03 mmol) des cis/trans 66/67b-Gemisches wurden mit 4.3 g (76.55 mmol) KOH in 90 ml Methanol 26 Std. bei 22°C gerührt. Nach Standardaufarbeitung gemäß 15.1.2. konnten 9.4 g (86 %) cis/trans 66/67a als farbloses Öl isoliert werden.

$$[\alpha]_D^{22} = 18.75^\circ \text{ (c = 2.75, CHCl}_3\text{)}$$

16.3.3. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-Dimethyl-3-(formyl)-cyclopropan-1-carbonsäure (cis/trans 59/60a)

9.0 g (42.0 mmol) des cis/trans 66/67a-Gemisches wurden mit 9.43 g (44.10 mmol) Natriumperjodat (FLUKA, p.a.) in 75 ml THF und 47 ml 2N Schwefelsäure 24 Std. bei 22°C gerührt. Nach Standardaufarbeitung gemäß 15.4. konnten 5.64 g (94.5 %) cis/trans 59/60a als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

$$[\alpha]_D^{22} = 5.2^\circ \text{ (c = 3.86, CHCl}_3\text{)}$$

16.3.4. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-

Dimethyl-3-(1-isobutenyl)-cyclopropan-1-carbonsäure (cis/trans
45/46a)

Gemäß der bei 15.8. beschriebenen Umsetzung wurden 34.0 g (88.24 mmol) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 250 ml abs. THF, 55.0 ml (88.0 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 5.0 g (35.17 mmol) des cis/trans 59/60a-Gemisches zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation konnten 5.17 g (87.4 %) cis/trans 45/46a als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $94^{\circ}\text{C}/1 \cdot 10^{-1}$ Torr erhalten werden.

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 3.5^{\circ} \quad (c = 2.54, \text{CHCl}_3)$$

Die Signale der cis-Chrysanthemumsäure sind im ^1H -NMR erkennbar bei $\delta = 1.18$ u. 1.25 (jeweils s, 3H, Cyclopropan- CH_3); 5.35 (dsept, $J = 7.0$ u. 1.5 Hz, 1H, olef. H).

Die restlichen Signale sind ununterscheidbar von trans 45/46a. Die entstandenen cis/trans (7/93: verglichen wurden die Integrale der Vinyl-H-Atome von cis 45/46a und trans 45/46a im ^1H -NMR)-Chrysanthemumsäuren wurden nicht getrennt. Unter der Annahme, daß sowohl bei der cis- als auch bei der trans-Säure das identische Induktionsverhältnis vorliegt, läßt sich ein Enantiomerenverhältnis von 45a:46a = 56:44 errechnen. Der Enantiomerenüberschuß beträgt somit 12 %.

16.4. Die Addition von Diazoessigsäureethylester (83b) an 84

16.4.1. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-

Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropancar-
bonsäureethylester (cis/trans 66/67c)

100.0 g (640.12 mmol) 84, 7.30 g (64.0 mmol) 83b und 0.2 g (0.76 mmol) Kupfer-(II)-acetylacetonat wurden gemäß 16.3.1. zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation konnten 12.42 g (80.1 %: bezogen auf eingesetztes 83b) cis/trans 66/67c als farbloses Öl erhalten werden.

$$(\alpha)_D^{22} = 5.42^\circ \quad (c = 10.66, \text{CHCl}_3)$$

16.4.2. cis/trans 66/67a aus cis/trans 66/67c

Das Produkt wurde gemäß 15.1.2. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = 17.5^\circ \quad (c = 2.0, \text{CHCl}_3)$$

16.4.3. cis/trans 59/60a aus cis/trans 66/67a

Das Produkt wurde gemäß 15.4. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = 4.9^\circ \quad (c = 5.23, \text{CHCl}_3)$$

16.4.4. cis/trans 45/46a aus cis/trans 59/60a

Das Produkt wurde gemäß 15.8. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = 3.4^\circ \quad (c = 2.50, \text{CHCl}_3)$$

Aus dem gemessenen Drehwert und dem gefundenen cis/trans (7/93)-

Verhältnis der isolierten Chrysanthemumsäuren (s. 16.3.4.)
läßt sich ein Enantiomerenverhältnis von 55.5:44.5 errechnen
(ee = 11 %).

16.5. Die Addition von Diazoessigsäure-tert.-butylester (83c)
an 84

16.5.1. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-
Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclo-
propancarbonsäure-tert.-butylester (cis/trans 66/67d)

110.0 g (704.13 mmol) 84, 10.0 g (70.35 mmol) 83c und 0.2 g
(0.76 mmol) Kupfer-(II)-acetylacetonat wurden gemäß 16.3.1.
zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destilla-
tion konnten 16.93 g (89.0 %: bezogen auf eingesetztes 83c)
cis/trans 66/67d als farbloses Öl isoliert werden, aus dem
beim Abkühlen farblose Nadeln auskristallisierten. Eine nahe-
zu vollständige Abtrennung des kristallinen Diastereomeren
gelang innerhalb sehr kurzer Zeit:

Das durch Destillation erhaltene Rohprodukt (16.93 g) wurde
mit 50 ml Pentan versetzt und 10 Minuten unter Schutzgas auf
-78°C gekühlt. Nach dieser Zeit hatte sich im Kolben ein farb-
loser Niederschlag gebildet, der sich leicht abnutschen ließ.
Mit dem Filtrat wurde dieser Vorgang wiederholt. Es ließ sich
jedoch beim zweiten Versuch nur noch sehr wenig kristallines
Produkt abtrennen. Mit Hilfe dieser Methode ließen sich 7.3 g
Kristalle isolieren. Einmaliges Umkristallisieren in Pentan

erbrachte 6.8 g (40.1 %) diastereomerenreines trans 66d in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 95°C. PSC der öligen Produktfraktion an Kieselgel unter Verwendung von Ether/Pentan (1:4) als Fließmittel erbrachte 6.3 g (33.1 %) diastereomerenreines trans 67d als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ von trans 67d (CDCl_3): δ = 1.23 (s, 6H, Cyclopropan- CH_3); 1.32 u. 1.48 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.42 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.25-1.67 (m, 2H, 1-H u. 3-H); 3.50-4.20 (m, 3H, Acetonid-Gerüst-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ von trans 67d (CDCl_3): δ = 20.44 u. 21.53 (jeweils q, C-10 u. C-11); 25.86 u. 26.98 (jeweils q, C-8 u. C-9); 26.04 (s, C-3); 28.19 (q, C-13, C-14 u. C-15); 31.80 (d, C-4); 34.07 (d, C-2); 69.30 (t, C-6); 75.99 (d, C-5); 80.02 (s, C-12); 109.10 (s, C-7); 170.49 (s, C-1).

$$(\alpha)_D^{22} = 17.9^\circ \quad (c = 1.66, \text{CHCl}_3)$$

$$\text{cis/trans } \underline{66/67d}: (\alpha)_D^{22} = -2.1^\circ \quad (c = 2.66, \text{CHCl}_3)$$

16.5.2. cis/trans 66/67a aus cis/trans 66/67d

Das Produkt wurde gemäß 15.3.2. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = 16.9^\circ \quad (c = 1.95, \text{CHCl}_3)$$

16.5.3. cis/trans 59/60a aus cis/trans 66/67a

Das Produkt wurde gemäß 15.4. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = 6.1^\circ \quad (c = 4.0, \text{CHCl}_3)$$

16.5.4. cis/trans 45/46a aus cis/trans 59/60a

Das Produkt wurde gemäß 15.8. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = 3.2^\circ \quad (c = 3.23, \text{CHCl}_3)$$

Aus dem gemessenen Drehwert und dem gefundenen cis/trans (5/95)-Verhältnis der isolierten Chrysanthemumsäuren (s. 16.3.4.) läßt sich ein Enantiomerenverhältnis von 55.5:44.5 errechnen (ee = 11 %).

16.6. Die Addition von Diazoessigsäure-(1)-menthylester (83d)
an 84

16.6.1. (1R ,3R), (1S ,3S), (1R ,3S) u. (1S ,3R)-2,2-
Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclo-
propancarbonsäure-(1)-menthylester (cis/trans 66/67e)

Das Produkt wurde gemäß 16.3.1. hergestellt.

$$(\alpha)_D^{22} = -39.1^\circ \quad (c = 6.0, \text{CHCl}_3)$$

16.6.2. cis/trans 66/67a aus cis/trans 66/67e

Das Produkt wurde gemäß 15.1.2. hergestellt.

$$[\alpha]_D^{22} = -16.8^{\circ} \quad (c = 3.13, \text{EtOH})$$

16.6.3. cis/trans 59/60a aus cis/trans 66/67a

Das Produkt wurde gemäß 15.4. hergestellt.

$$[\alpha]_D^{22} = 14.7^{\circ} \quad (c = 2.25, \text{CHCl}_3)$$

16.6.4. cis/trans 45/46a aus cis/trans 59/60a

Das Produkt wurde gemäß 15.8. hergestellt.

$$[\alpha]_D^{22} = 15.0^{\circ} \quad (c = 2.06, \text{CHCl}_3)$$

Aus dem gemessenen Drehwert und dem gefundenen cis/trans (20.3:79.7)-Verhältnis der isolierten Chrysanthemumsäuren (s. 16.3.4.) läßt sich ein Enantiomerenverhältnis von 70:30 errechnen (ee = 40 %).

16.7. Die Addition von Diazoessigsäure-(d)-menthylester (83e)

an 84

16.7.1. (1R,3R)- bzw. (1S,3S)-2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-cyclopropan-carbonsäure-(d)-menthylester (trans 66/67f)

80.0 g (512.09 mmol) 84, 10.0 g (44.58 mmol) 83e gelöst in

10.0 g (64.01 mmol) 84 und 0.2 g (0.76 mmol) Kupfer-(II)-acetylacetonat wurden gemäß 16.3.1. zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation konnten 12.15 g (77.4 %: bezogen auf eingesetztes 83e) trans 66/67f als farbloses, viskoses Öl vom Sdp. 120°-130°C (Ölbadtemperatur)/1·10⁻³ Torr erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H, Menthyl-CH₃); 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 6H, 2 Menthyl-CH₃); 1.05-2.27 (m, ca. 11H, Menthyl-Gerüst-H u. Cyclopropan 1-H u. 3-H); 1.17 u. 1.26 (jeweils s, 3H, Cyclopropan-CH₃); 1.33 u. 1.42 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 3.50-4.25 (m, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 4.45-4.92 (m, 1H, CO₂CH).

IR (Film): 2982 s, 2955 s, 2920 s, 2870 s (CH); 1722 s (C=O); 1468 s, 1449 s (CH Def.); 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1233 s, 1208 s, 1172 s, 1142 s (C-O); 1095 m; 1061 s (C-O); 980 m; 912 m; 840 m.

(α)_D²² = 52.9° (c = 6.5, CHCl₃)

MS (70 eV, 90°C): m/e = 352 (2.4 %, M⁺).

3.791 mg Subst., 3.450 mg H₂O, 9.895 mg CO₂.

C ₂₁ H ₃₆ O ₄ (352.52)	Ber. C	71.55	H	10.29
	Gef. C	71.24	H	10.18

16.7.2. trans 66/67a aus trans 66/67f

10.0 g (28.36 mmol) des 66/67f-Gemisches wurden mit 7.95 g

(141.83 mmol) KOH in 100 ml Ethanol 48 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Standardaufarbeitung gemäß 15.1.2. konnten 4.22 g (69.5 %) trans 66/67a als farbloses Öl isoliert werden.

$$[\alpha]_D^{22} = 8.5^\circ \quad (c = 3.83, \text{EtOH})$$

16.7.3. trans 59/60a aus trans 66/67a

Das Produkt wurde gemäß 15.4. hergestellt.

$$[\alpha]_D^{22} = -7.1^\circ \quad (c = 4.58, \text{CHCl}_3)$$

16.7.4. trans 45/46a aus trans 59/60a

Das Produkt wurde gemäß 15.8. hergestellt.

$$[\alpha]_D^{22} = -4.9^\circ \quad (c = 3.43, \text{CHCl}_3)$$

Bei diesem Versuch wurde nur trans-Chrysanthemumsäure gebildet. Aus dem gemessenen Drehwert läßt sich ein Enantiomerenverhältnis von 40.5:59.5 (45a:46a) errechnen (ee = 19 %).

17. Michaeladditionen an 9/10

17.1. (3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
-3-(methoxy)-propionsäuremethylester (97/98a)

Zu 5.0 g (26.85 mmol) 9a in 10 ml abs. Methanol wurden bei -78°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb von 5 Minuten

26.85 mmol Natriummethanolat (in situ erzeugt aus 5 ml abs. Methanol und 617.0 mg (26.85 mmol) Natriummetall) in 5 ml abs. Methanol getropft. Nach 1 Std. bei -78°C wurde bei 20°C überschüssiges Solvens i. Vak. entfernt und mit 100 ml Pentan aufgenommen. Waschen der organischen Phase mit wenig Wasser, Trocknung derselben über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferten 5.27 g (90 %) 97a als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $72^{\circ}\text{--}80^{\circ}\text{C}$ (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-2}$ Torr.

Durchführung der Reaktion bei Temperaturen $> -78^{\circ}\text{C}$ lieferte stets ein Diastereomerengemisch von 97a u. 98a. Durch PSC an Kieselgel mit Pentan/Ether (6:1 bis 0:1) als Fließmittel konnten 97a und 98a voneinander getrennt werden.

^1H -NMR von 97a (CDCl_3): $\delta = 1.35$ u. 1.43 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 2.46 (dd, ABX , $J = 15.0$ u. 8.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 2.54 (dd, ABX , $J = 15.0$ u. 5.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 3.46 (s, 3H, OCH_3); 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.75 (dd, $J = 8.0$ u. 7.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH_2); 3.80 (ddd, ABX , $J = 8.0$, 5.0 u. 5.0 Hz, 1H, CH-OCH_3); 4.01 (dd, $J = 8.0$ u. 7.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH_2); 4.26 (ddd, $J = 7.0$, 7.0 u. 5.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH).

^{13}C -NMR von 97a (CDCl_3): $\delta = 25.23$ u. 26.53 (jeweils q, C-8 u. C-9); 36.65 (t, C-3); 51.49 u. 58.36 (jeweils q, C-1 u. C-10); 66.66 (t, C-6); 77.26 u. 78.93 (jeweils d, C-4 u. C-5); 109.28 (s, C-7); 171.67 (s, C-2).

97a: $(\alpha)_D^{22} = 18.9^{\circ}$ ($c = 6.06$, CHCl_3)

^1H -NMR von 98a (CDCl_3): $\delta = 1.35$ u. 1.43 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 2.52 (dd, ABX , $J = 16.0$ u. 7.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$);

2.65 (dd, ABX, J = 16.0 u. 4.0 Hz, 1H, CH₂-CO₂CH₃); 3.43 (s, 3H, OCH₃); 3.63-3.74 (m, ABX, 1H, CH-OCH₃); 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.86 (dd-ähnliches m, J = 12.0 u. 8.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH); 4.06 (q-ähnliches m, J = 6.0 Hz, 2H, Acetonid O-CH₂).

¹³C-NMR von 98a (CDCl₃): δ = 25.10 u. 26.32 (jeweils q, C-8 u. C-9); 35.43 (t, C-3); 51.49 u. 58.63 (jeweils q, C-1 u. C-10); 65.30 (t, C-6); 76.63 u. 78.20 (jeweils d, C-4 u. C-5); 109.37 (s, C-7); 171.61 (s, C-2).

(α)_D²² = 1.8° (c = 5.23, CHCl₃)

IR (Film): 2982 s, 2930 s (CH); 2830 m (Ether-CH); 1738 s (C=O); 1436 m; 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1257 s; 1200 s; 1160 s; 1100 s; 1070 s (C-O); 847 s.

C₁₀H₁₈O₅ Ber. 218.1154 Gef. 218.115 (MS)

MS (70 eV, 60°C): m/e = 218 (0.5 %, M⁺); 203 (30.3 %, M⁺-CH₃); 187 (15.1 %, M⁺-OCH₃); 186 (19.4 %, M⁺-CH₃OH); 171 (4.8 %); 160 (7.3 %); 143 (15.8 %); 129 (15.1 %); 117 (5.5 %); 101 (100 %, -Acetonid); 97 (19.4 %); 87 (18.3 %); 75 (23.0 %); 72 (24.2 %); 59 (21.2 %); 43 (30.3 %); 31 (6.0 %).

5.961 mg Subst., 4.420 mg H₂O, 12.085 mg CO₂.

C₁₀H₁₈O₅ (218.25) Ber. C 55.03 H 8.31
 Gef. C 55.33 H 8.30

17.2. (3R) - bzw. (3S) -3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
3-(ethoxy)-propionsäureethylester (97/98b)

5.0 g (26.85 mmol) 9a in 10 ml abs. Ethanol wurden bei -50°C mit 26.85 mmol Natriumethanolat in 5 ml abs. Ethanol versetzt und 1 Std. bei -50°C zur Reaktion gebracht. Standardaufarbeitung gemäß 17.1. und nachfolgende Destillation lieferten 5.62 g (85 %) 97b und 98b als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $81^{\circ}\text{--}86^{\circ}\text{C}$ (Ölbadtemperatur)/ $1 \cdot 10^{-2}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ von 97b (CDCl_3): $\delta = 1.15$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CO_2CH_3); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.41 (s, 3H, CH_3); 2.42, 2.43 u. 2.51 (3s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$); 3.47–4.30 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OEt); 3.63 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ von 97b (CDCl_3): $\delta = 14.26$ u. 15.56 (jeweils q, C-1 u. C-12); 25.14 u. 26.35 (jeweils q, C-9 u. C-10); 36.10 (t, C-4); 60.30 u. 65.36 (jeweils t, C-2 u. C-11); 66.45 (t, C-7); 76.44 u. 76.81 (jeweils d, C-5 u. C-6); 109.31 (s, C-8); 171.25 (s, C-3).

$^1\text{H-NMR}$ von 98b (CDCl_3): $\delta = 1.15$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.41 (s, 3H, CH_3); 2.47, 2.52, 2.56 u. 2.58 (4s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$); 3.47–4.30 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OEt); 3.60 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ von 98b (CDCl_3): $\delta = 14.26$ u. 15.56 (jeweils q, C-1 u. C-12); 25.32 u. 26.59 (jeweils q, C-9 u. C-10); 37.52 (t, C-4); 60.30 u. 66.24 (jeweils t, C-2 u. C-11); 66.72 (t, C-7);

77.29 u. 77.57 (jeweils d, C-5 u. C-6); 109.31 (s, C-8); 171.25 (s, C-3).

IR (Film): 2981 s, 2930 s, 2897 s (CH); 1735 s (C=O); 1450 m; 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1342 m; 1300 m; 1260 s; 1210 s; 1175 s; 1152 s; 1095 s; 1070 s (C-O); 850 s.

Drehwerte von 97/98b:

$$0^{\circ}\text{C}: (\alpha)_{\text{D}}^{22} = 15.8^{\circ} (c = 4.66, \text{CHCl}_3)$$

$$-50^{\circ}\text{C}: (\alpha)_{\text{D}}^{22} = 20.4^{\circ} (c = 5.50, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 170°C): m/e = 246 (schwach, M⁺); 231 (17.3 %, M⁺-CH₃); 201 (11.8 %, M⁺-OC₂H₅); 200 (16.8 %, M⁺-EtOH); 185 (4.0 %); 171 (2.9 %); 159 (2.7 %); 145 (13.3 %); 144 (9.4 %); 143 (14.9 %); 117 (7.8 %); 115 (7.0 %); 101 (100 %, -Acetonid); 97 (19.2 %); 72 (17.6 %); 71 (13.7 %); 59 (11.4 %); 43 (19.2 %).

4.681 mg Subst., 3.770 mg H₂O, 10.094 mg CO₂.

C₁₂H₂₂O₅ (246.36) Ber. C 58.53 H 9.00

Gef. C 58.85 H 9.01

17.3. (3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
3-(benzyloxy)-propionsäurebenzylester (97/98c)

5.0 g (26.85 mmol) 9a in 10 ml abs. Benzylalkohol wurden bei -10°C mit 26.85 mmol Natriumbenzylat in 5 ml Benzylalkohol versetzt und 2 Std. bei -10°C zur Reaktion gebracht. Standardaufarbeitung gemäß 17.1. und nachfolgende Destillation

lieferten 8.45 g (85 %) 97c u. 98c als leicht gelb gefärbtes Öl vom Sdp. $140^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

Durch PSC an Kieselgel mit Petrolether/Ether (5:1) als Fließmittel konnten 97c und 98c voneinander getrennt werden.

^1H -NMR von 97c (CDCl_3): δ = 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.40 (s, 3H, CH_3); 2.55 u. 2.62 (jeweils s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 3.65-4.41 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.61 (s, 2H, OCH_2Ph); 5.08 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.22 (s, 5H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.27 (s, 5H, $\text{CH-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

^{13}C -NMR von 97c (CDCl_3): δ = 25.01 u. 26.29 (jeweils q, C-8 u. C-9); 35.98 (t, C-3); 65.21 (t, C-6); 66.27 (t, C-1); 72.96 (t, C-10); 76.26 u. 76.54 (jeweils d, C-4 u. C-5); 109.37 (s, C-7); 127.63 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.18 (d, C-18, C-19, C-20, C-21 u. C-22); 128.39 (d, C-12 u. C-16); 135.81 (s, C-11); 171.01 (s, C-2).

97c: $(\alpha)_D^{22} = 14.10^{\circ}$ ($c = 2.0$, CHCl_3)

^1H -NMR von 98c (CDCl_3): δ = 1.30 (s, 3H, CH_3); 1.38 (s, 3H, CH_3); 2.60, 2.65 u. 2.70 (jeweils s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 3.75-4.18 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph); 5.08 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.22 (s, 5H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.27 (s, 5H, $\text{CH-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

^{13}C -NMR von 98c (CDCl_3): δ = 25.17 u. 26.50 (jeweils q, C-8 u. C-9); 37.31 (t, C-3); 66.27 (t, C-1); 66.54 (t, C-6); 72.81 (t, C-10); 76.96 u. 77.23 (jeweils d, C-4 u. C-5); 109.25 (s, C-7); 127.63 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.18 (d, C-18,

C-19, C-20, C-21 u. C-22); 128.39 (d, C-12 u. C-16); 135.81 (s, C-17); 138.02 (s, C-11); 171.01 (s, C-2);

98c: $(\alpha)_D^{22} = 11.0^\circ$ (c = 4.70, CHCl_3)

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 w (arom. CH); 2992 s, 2928 s, 2880 s (CH); 1735 s (C=O); 1500 m, 1450 m (arom. CH); 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1265 s; 1212 s; 1165 s; 1070 s (C-O); 752 m, 650 m (arom. CH); 595 s.

MS (70 eV, 70°C): m/e = 370 (schwach, M^+); 293 (4.4 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$); 262 (8.0 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$); 247 (13.6 %); 144 (7.2 %); 117 (6.0 %); 101 (50.1 %, -Acetonid); 91 (100 %, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); 83 (4.8 %); 77 (3.6 %); 72 (20.2 %); 65 (5.2 %); 59 (4.8 %); 43 (33.6 %).

4.071 mg Subst., 2.700 mg H_2O , 10.620 mg CO_2 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (370.45) Ber. C 71.33 H 7.07
Gef. C 71.19 H 7.42

Tab. 13 Diastereomerenverhältnisse 97/98 bzw. 93/94 bei der Addition von NaOR^4 an 10

Exp. Nr.	R^4	Mol- Äquiv. ^a	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Reakt.- zeit (min.)	Umsatz ^b (%)	Pro- dukte	Verhältnis ^c <u>97:98</u>
1	CH_3	0.1	60	180	vollst.	97a/98a	50:50
2	CH_3	0.1	25	420	80	97a/98a	66:34
3	CH_3	0.1	0	420	60	97a/98a	79:21
4	CH_3	0.1	-20	720	40	97a/98a	89:11

Fortsetzung Tab. 13

5	CH ₃	0.1	-50	720	20	97a/98a	92: 8
6	CH ₃	0.1	-78	720	10	97a/98a	>95: 5
7	CH ₃	1.0	25	6	vollst.	97a/98a	60:40
8	CH ₃	1.0	0	6	vollst.	97a/98a	75:25
9	CH ₃	1.0	-20	6	vollst.	97a/98a	85:15
10	CH ₃	1.0	-50	6	vollst.	97a/98a	91: 9
11	CH ₃	1.0	-78	60	vollst.	97a/98a	>95: 5
12	CH ₂ CH ₃	1.0	0	6	vollst.	97b/98b	63:37
13	CH ₂ CH ₃	1.0	-50	60	vollst.	97b/98b	86:14
14	CH ₂ Ph	0.1	0	720	0	97c/98c	---
15	CH ₂ Ph	1.0	-10	120	vollst.	97c/98c	76:24

^a von NaOR⁴ bezogen auf 10

^b laut ¹H-NMR (Vinyl-H von 10), Ausbeute an 97 + 98 stets >85 %.

^c bestimmt durch ¹H-NMR bei 97/98a (OMe-Singulets bei δ = 3.45 (97)/3.42 (98) in CDCl₃, TMS); ¹³C-NMR bei 97/98b (C-4 : δ = 36.10 (97)/37.52 (98) in CDCl₃, TMS) und 97/98c (C-3 : δ = 35.98 (97)/37.31 (98) in CDCl₃, TMS).

17.4. Umesterungen von 97/98a,b und 10a

17.4.1. (Z)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylsäure-
benzylester (10c)

Die analoge Umsetzung der bei 17.3. beschriebenen Reaktion bei Temperaturen unterhalb -20°C und Verwendung von THF als Solvens lieferte nur das Umesterungsprodukt 10c.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.36$ (s, 3H, CH_3); 1.43 (s, 3H, CH_3); 3.60 (dd, $J = 8.0$ u. 6.5 Hz, 1H, 5-H); 4.33 (dd, $J = 8.0$ u. 6.5 Hz, 1H, 5-H); 5.15 (s, 2H, OCH_2Ph); 5.50 (tdd, $J = 7.0$, 6.5 u. 1.5 Hz, 1H, 4-H); 5.85 (dd, $J = 11.5$ u. 1.5 Hz, 1H, olef. H); 6.37 (dd, $J = 11.5$ u. 7.0 Hz, 1H, olef. H).

IR (Film): 3095 w, 3065 w, 3030 w (arom. CH); 2990 s, 2940 m, 2870 m (CH); 1730 s (C=O); 1650 s (C=C); 1500 w, 1450 m (arom. CH); 1410 s; 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1180 s; 1058 s; 860 s; 815 s; 745 s; 695 s.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 108.50^{\circ} (c = 4.8, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 60°C): $m/e = 262$ (schwach, M^+); 247 (7.5 %); 232 (3.0 %); 204 (6.0 %); 171 (27.8 %, $\text{M}^+ - \text{Bn}$); 113 (18.8 %); 97 (4.5 %); 91 (100 %, $-\text{Bn}$); 83 (5.3 %); 72 (19.5 %); 65 (4.5 %); 59 (25.6 %); 43 (25.7 %).

4.370 mg Subst., 2.680 mg H_2O , 10.995 mg CO_2 .

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.30)	Ber. C	68.68	H	6.91
	Gef. C	68.67	H	6.86

17.4.2. (3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-

3-(methoxy)-propionsäurebenzylester (99)

Zu 4.0 g (21.48 mmol) 9a in 10 ml abs. Benzylalkohol wurden bei 22°C unter Rühren und Schutzgas innerhalb von 5 Minuten 21.48 mmol Natriumbenzylat (in situ erzeugt aus 5 ml abs. Benzylalkohol und 494.0 mg (21.48 mmol) Natriummetall) in 5 ml abs. Benzylalkohol getropft. Nach 10 Minuten bei 22°C wurde überschüssiges Solvens i. Vak. entfernt und mit 100 ml Pentan aufgenommen. Waschen der organischen Phase mit wenig Wasser, Trocknung derselben über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferten 5.12 g (95 %) 99 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 125°C (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ von (3R)-99 (CDCl_3): δ = 1.30 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 2.46 u. 2.53 (jeweils s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 3.33 (s, 3H, OCH_3); 3.56-4.36 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OCH_3); 5.07 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.22 (s, 5H, Phenyl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ von (3R)-99 (CDCl_3): δ = 25.04 u. 26.29 (jeweils q, C-8 u. C-9); 35.71 (t, C-3); 58.70 (q, C-10); 65.27 (t, C-6); 66.33 (t, C-1); 76.41 u. 78.05 (jeweils d, C-4 u. C-5); 109.46 (s, C-7); 128.15 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.45 (d, C-12 u. C-16); 135.90 (s, C-11); 171.19 (s, C-2).

$^1\text{H-NMR}$ von (3S)-99 (CDCl_3): δ = 1.30 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 2.56 u. 2.63 (jeweils s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 3.30 (s, 3H, OCH_3); 3.56-4.36 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OCH_3); 5.07 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.22 (s, 5H, Phenyl-H).

^{13}C -NMR von (3S)-99 (CDCl_3): δ = 25.14 u. 26.47 (jeweils q, C-8 u. C-9); 36.80 (t, C-3); 58.42 (q, C-10); 66.33 (t, C-1); 66.60 (t, C-6); 77.02 u. 78.81 (jeweils d, C-4 u. C-5); 109.37 (s, C-7); 128.15 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.45 (d, C-12 u. C-16); 135.90 (s, C-11); 171.19 (s, C-2).

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 w (arom. CH); 2992 s, 2930 s, 2880 s (CH); 1735 s (C=O); 1497 m, 1450 m (arom. CH); 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1259 s; 1208 s; 1162 s; 1095 s; 1070 s (C-O); 845 s; 740 s, 692 s (arom. CH); 595 s.

3.065 mg Subst., 2.110 mg H_2O , 7.380 mg CO_2 .

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (294.35) Ber. C 65.28 H 7.53

Gef. C 65.71 H 7.70

17.4.3. (3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
3-(benzyloxy)-propionsäuremethylester (96)

Gemäß der bei 17.4.2. beschriebenen Umsetzung wurden 8.0 g (21.60 mmol) des 97/98c-Gemisches mit 21.74 mmol Natrium-methanolat (0.5 g Natriummetall in 20 ml abs. Methanol) in 20 ml abs. Methanol zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation konnten 5.88 g (92.5 %) 96 als farbloses Öl vom Sdp. 125°C (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-3}$ Torr erhalten werden. Die Diastereomeren (3R)-96 u. (3S)-96 wurden durch PSC an Kieselgel mit Ether/Pentan (1:4) getrennt.

^1H -NMR von (3R)-96 (CDCl_3): δ = 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.41 (s,

3H, CH₃); 2.50 u. 2.58 (jeweils s, 2H, CH₂-CO₂CH₃); 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.75-4.35 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.65 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.28 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von (3R)-96 (CDCl₃): δ = 25.04 u. 26.32 (jeweils q, C-8 u. C-9); 35.80 (t, C-3); 51.67 (q, C-1); 65.33 (t, C-6); 73.11 (t, C-10); 76.57 (d, C-4 u. C-5); 109.55 (s, C-7); 127.78 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.33 (d, C-12 u. C-16); 138.29 (s, C-11); 171.82 (s, C-2).

¹H-NMR von (3S)-96 (CDCl₃): δ = 1.33 (s, 3H, CH₃); 1.41 (s, 3H, CH₃); 2.58, 2.61 u. 2.67 (jeweils s, 2H, CH₂-CO₂CH₃); 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.77-4.25 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.28 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von (3S)-96 (CDCl₃): δ = 25.23 u. 26.56 (jeweils q, C-8 u. C-9); 37.19 (t, C-3); 51.67 (q, C-1); 66.69 (t, C-6); 72.96 (t, C-10); 77.35 (s, C-4 u. C-5); 109.43 (s, C-7); 127.78 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.33 (d, C-12 u. C-16); 138.05 (s, C-11); 171.82 (s, C-2).

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 w (arom. CH); 2993 s, 2953 s, 2878 s (CH); 1735 s (C=O); 1492 m, 1450 m (arom. CH); 1433 s; 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1255 s; 1208 s; 1168 s; 1070 s (C-O); 850 s; 738 s, 697 s (arom. CH); 595 s.

(α)_D²² = 11.2° (c = 2.0, CHCl₃) (3S -96)

MS (70 eV, 90°C): m/e = 294 (1.4 %, M⁺); 279 (3.8 %, M⁺-CH₃); 263 (5.4 %, M⁺-OCH₃); 262 (6.1 %, M⁺-CH₃OH); 203 (16.1 %, M⁺-CH₂Ph); 186 (6.1 %, M⁺-BnOH); 171 (5.3 %); 157 (6.9 %); 143 (22.9 %); 131 (9.9 %); 129 (11.5 %); 108 (10.7 %, -BnOH); 101 (100 %, -Acetonid); 91 (55.6 %, -CH₂Ph); 73 (29.1 %); 59 (32.9 %); 43 (58.9 %).

3.716 mg Subst., 2.480 mg H₂O, 8.898 mg CO₂.

C₁₆H₂₂O₅ (294.35)

Ber. C 65.28 H 7.53

Gef. C 65.35 H 7.47

17.4.4. (3R)- bzw. (3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
3-(benzyloxy)-propionsäureethylester (100)

Gemäß der bei 17.4.2. beschriebenen Umsetzung wurden 8.0 g (21.60 mmol) des 97/98c-Gemisches mit 21.74 mmol Natriumethanolat (0.5 g Natriummetall in 20 ml abs. Ethanol) zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation konnten 6.22 g (93.4 %) 100 als farbloses Öl vom Sdp. 127°C (Ölbadtemperatur)/5·10⁻³ Torr isoliert werden.

¹H-NMR von (3R)-100 (CDCl₃): δ = 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); 1.32 u. 1.40 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 2.37-2.75 (m, 2H, CH₂-CO₂Et); 3.50-4.32 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃); 4.65 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.26 (s, 5H, Phenyl-H).

Die Benzylether-CH₂-Gruppe des zweiten Diastereomeren (3S)-100 ist im ¹H-NMR bei δ = 4.60 (s, 2H, OCH₂-Ph) zu erkennen. Die

restlichen Signale sind im Gemisch (3R)/(3S)-100 ununter-scheidbar von (3R)-100.

^{13}C -NMR von (3R)-100 (CDCl_3): δ = 15.47 (q, C-17); 25.04 u. 26.26 (jeweils q, C-8 u. C-9); 36.07 (t, C-3); 60.48 (t, C-1); 64.72 (t, C-6); 72.90 (t, C-10); 76.63 (d, C-4 u. C-5); 109.37 (s, C-7); 127.21 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.30 (d, C-12 u. C-16); 138.14 (s, C-11); 171.55 (s, C-2).

^{13}C -NMR von (3S)-100 (CDCl_3): δ = 14.17 (q, C-17); 25.17 u. 26.47 (jeweils q, C-8 u. C-9); 37.40 (t, C-3); 60.48 (t, C-1); 66.54 (t, C-6); 72.90 (t, C-10); 77.35 (d, C-4 u. C-5); 109.37 (s, C-7); 127.21 (d, C-13, C-14 u. C-15); 128.30 (d, C-12 u. C-16); 138.14 (s, C-11); 171.55 (s, C-2).

IR (Film): 3090 w, 3070 m, 3038 m (arom. CH); 2995 s, 2940 s, 2900 s, 2885 s (CH); 1735 s (C=O); 1495 m, 1452 s (arom. CH); 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1325 s; 1300 s; 1260 s, 1209 s, 1180 s (C-O); 1155 s; 1140 s; 1070 s (C-O); 980 m; 843 s; 735 s, 695 s (CH oop).

MS (70 eV, 90°C): m/e = 308 (3.7 %, M^+); 293 (7.4 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 263 (4.6 %, $\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$); 262 (3.7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 250 (4.6 %, $\text{M}^+ - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$); 200 (4.1 %, $\text{M}^+ - \text{BnOH}$); 161 (2.3 %); 144 (17.6 %); 117 (8.8 %); 108 (4.2 %, $-\text{BnOH}$); 107 (4.7 %, $-\text{OBn}$); 105 (9.2 %); 101 (55.6 %, $-\text{Acetonid}$); 98 (12.9 %); 91 (100 %, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); 73 (11.5 %, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 65 (8.7 %); 59 (4.1 %); 43 (33.3 %); 29 (8.4 %, $-\text{C}_2\text{H}_5$).

4.574 mg Subst., 3.310 mg H_2O , 11.024 mg CO_2 .

C₁₇H₂₄O₅ (308.38)

Ber. C 66.21 H 7.84

Gef. C 65.77 H 8.10

17.5. Umcyclisierungen von 97/98a,b u. c zu γ -Butyrolactonen

17.5.1. (4R,5R)- bzw. (4S,5R)-4-(Methoxy)-5-(hydroxy-
methyl)-2-oxolanon (93/94a)

Zu einer Lösung von 5.0 g (22.91 mmol) 97a in 25 ml Acetonitril wurden unter Rühren bei 22°C 2.5 ml 2N Schwefelsäure getropft. Die anfangs trübe Lösung klarte nach 20 Minuten auf. Nach 3 Std. bei 22°C wurde das Solvens i. Vak. entfernt und das Reaktionsprodukt durch mehrmaliges Extrahieren der zurückbleibenden Wasserphase mit Chloroform gewonnen. Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 3.28 g (98 %) 94a als farblose, viskose Flüssigkeit, die beim Abkühlen kristallisierte. Umkristallisation aus Ether erbrachte kleine farblose Nadeln mit Schmp. 89°C. Umkristallisation aus Methylenchlorid lieferte farblose, schieferne Riesenkristalle mit Schmp. 89°C.

¹H-NMR von 94a (CDCl₃): δ = 2.70 (d, J = 5.0 Hz, 2H, 3-H); 3.07 (s, 1H, CH₂OH); 3.35 (s, 3H, OCH₃); 3.95 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH₂OH); 4.25 u. 4.62 (jeweils q, J = 5.0 Hz, 2H, 4-H u. 5-H).

¹³C-NMR von 94a (CDCl₃): δ = 35.07 (t, C-2); 57.36 (q, C-6); 60.48 (t, C-5); 77.17 u. 83.23 (jeweils d, C-3 u. C-4); 175.46 (s, C-1).

IR (Film): 3450 s (br. OH); 2940 s (CH); 2827 m (Ether-CH);
1783 s (C=O); 1400 s; 1360 s; 1175 s (C-O); 1090 s; 1066 s;
1020 s; 935 s; 912 s; 729 m.

94a: $(\alpha)_D^{22} = -6.7^\circ$ ($c = 3.33$, EtOH)

94a: $(\alpha)_D^{22} = -33.1^\circ$ ($c = 2.2$, CHCl_3)

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ Ber. 146.05791 Gef. 146.058 (MS)

MS (70 eV, 80°C): $m/e = 146$ (1.9 %, M^+); 131 (2.5 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$);
118 (15.6 %); 115 (31.2 %, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 101 (4.4 %); 84 (31.2 %, $\text{M}^+ - (\text{OCH}_3 + \text{CH}_2\text{OH})$); 73 (31.2 %); 58 (100 %); 45 (1.9 %); 43
(23.8 %); 31 (28.1 %); 29 (16.2 %).

Kristalldaten: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$, $M = 146.15$; Schmp. $89^\circ - 90^\circ\text{C}$, ortho-
rombisch, Raumgruppe $\text{P}2_12_12_1$; $a = 4.469$ (2), $b = 7.529$ (4),
 $c = 20.93$ (1) Å. $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 704$ Å³, $Z = 4$, $D_{\text{ber.}} =$
 1.38 gcm^{-3} , $F(000) = 536$.

Die Intensitätsdaten wurden bei -35°C gesammelt; $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha)$:
 0.71069 Å, Graphitmonochromator, ω -Scan, $2.0^\circ < \omega < 42.0^\circ \text{min}^{-1}$,
 $2 < 2\theta < 42^\circ$. Von insgesamt 481 Reflexen wurden 441 Reflexe mit
 $I \geq 2\sigma(I)$ zur Strukturlösung und Verfeinerung benutzt. Die Ver-
feinerung konvergierte bei $R_1 = 5.38$ und $R_w = 5.70$.

94a: 4.807 mg Subst., 3.010 mg H_2O , 8.655 mg CO_2 .

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ (146.15) Ber. C 49.31 H 6.89

Gef. C 49.14 H 7.01

$^1\text{H-NMR}$ von 93a (CDCl_3): $\delta = 2.50$ (dd, ABX , $J = 18.0$ u. 3.0 Hz,
1H, 3-H); 2.94 (dd, ABX , $J = 18.0$ u. 7.0 Hz, 1H, 3-H); 3.35
(s, 3H, OCH_3); 3.65

(s, 3H, OCH₃); 3.65 (s, 1H, CH₂OH); 3.85 (t-ähnliches m, J = 4.0 Hz, 2H, CH₂OH); 4.15 (dt-ähnliches m, J = 7.0 u. 3.0 Hz, 1H, 4-H o. 5-H); 4.47-4.67 (m, 1H, 4-H o. 5-H).

¹³C-NMR von 93a (CDCl₃): δ = 35.40 (t, C-2); 56.51 (q, C-6); 62.09 (t, C-5); 77.78 u. 85.71 (jeweils d, C-3 u. C-4); 176.70 (s, C-1).

93a: (α)_D²² = 2.8° (c = 6.03, EtOH)

93a: 4.807 mg Subst., 3.010 mg H₂O, 8.688 mg CO₂.

C₆H₁₀O₄ (146.15)

Ber. C 49.31 H 6.89

Gef. C 49.32 H 7.01

17.5.2. (4R, 5R)- bzw. (4S, 5R)-4-(Ethoxy)-5-(hydroxyne-
thyl)-2-oxolanon (93/94b)

Gemäß der bei 17.5.1. beschriebenen Umsetzung wurden 10.0 g (40.59 mmol) des bei -50°C erhaltenen 97/98b-Gemisches mit 42 ml 2N Schwefelsäure in 50 ml Acetonitril 3 Std. bei 22°C zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation wurden 6.30 g (96.9 %) 93/94b als farbloses Öl vom Sdp. 120°C (Ölbadtemperatur)/3·10⁻² Torr erhalten.

¹H-NMR von 94b (CDCl₃): δ = 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.64, 2.66, 2.68 u. 2.72 (4s, 2H, 3-H); 3.45 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3.46 (s, 1H, CH₂OH); 3.92 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH₂OH); 4.32 u. 4.57 (jeweils q, J = 5.0 Hz, 4-H u. 5-H).

¹³C-NMR von 94b (CDCl₃): δ = 15.11 (q, C-7); 35.80 (t, C-2);

60.69 u. 65.51 (jeweils t, C-5 u. C-6); 75.41 u. 83.38 (jeweils d, C-3 u. C-4); 175.67 (s, C-1).

$^1\text{H-NMR}$ von 93b (CDCl_3): $\delta = 1.17$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2.45 (dd, ABX, $J = 18.0$ u. 3.0 Hz, 1H, 3-H); 2.89 (dd, ABX, $J = 18.0$ u. 7.0 Hz, 1H, 3-H); 3.30-3.70 (m, 2H, OCH_2CH_3); 3.82 (t-ähnliches m, $J = 4.0$ Hz, 2H, CH_2OH); 4.10-4.75 (m, ABX, 2H, 4-H u. 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ von 93b (CDCl_3): $\delta = 15.38$ (q, C-7); 35.80 (t, C-2); 62.12 u. 64.63 (jeweils t, C-5 u. C-6); 75.96 u. 86.02 (jeweils d, C-3 u. C-4); 176.49 (s, C-1).

IR (Film): 3460 s (br. OH); 2975 s, 2930 s, 2895 s (CH); 2844 m, 2835 m (Ether-CH); 1783 s (C=O); 1400 m; 1368 m; 1350 s; 1200 s, 1160 s (C-O); 1088 s; 1065 s; 965 m.

(0°C) 94a:93a = 1.68:1 $\rightarrow (\alpha)_D^{22} = 2.4^\circ$ ($c = 7.06$, EtOH)

(-50°C) 94a:93a = 6.32:1 $\rightarrow (\alpha)_D^{22} = 4.1^\circ$ ($c = 5.83$, EtOH)

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ Ber. 160.07356 Gef. 160.073 (MS)

MS (70 eV, 100°C): $m/e = 160$ (2.6 %, M^+); 129 (65.8 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$); 115 (46.8 %, $\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$); 101 (92.1 %); 87 (20.0 %); 84 (46.8 %, $\text{M}^+ - (\text{OC}_2\text{H}_5 \text{ u. } \text{CH}_2\text{OH})$); 72 (100 %); 59 (26.8 %); 55 (26.3 %); 44 (60.0 %); 31 (40.0 %); 29 (46.8 %).

4.468 mg Subst., 3.020 mg H_2O , 8.538 mg CO_2 .

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ (160.17) Ber. C 52.49 H 7.55

Gef. C 52.15 H 7.56

17.5.3. (4R ,5R)- bzw. (4S ,5R)-4-(Benzyloxy)-5-(hydroxy-
methyl)-2-oxolanon (93/94c)

Gemäß der bei 17.5.1. beschriebenen Umsetzung wurden 7.0 g (18.89 mmol) 97c mit 20 ml 2N Schwefelsäure in 40 ml Acetonitril 4 Std. bei 22°C zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation wurden 4.0 g (95.2 %) 94c als farbloses Öl vom Sdp. 140°-145°C (Ölbadtemperatur)/1·10⁻³ Torr erhalten.

Die analoge Umsetzung von 98c lieferte, nach Umkristallisation aus Ether, 93c als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 65°-66°C.

¹H-NMR von 94c (CDCl₃): δ = 2.65 (d, J = 5.0 Hz, 2H, 3-H); 3.30 (s, 1H, CH₂OH); 3.93 (dd-ähnliches m, J = 5.0 u. 1.0 Hz, 2H, CH₂OH); 4.17-4.70 (m, 4H, OCH₂Ph, 4-H u. 5-H); 7.25 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 94c (CDCl₃): δ = 35.55 (t, C-2); 60.66 u. 71.75 (jeweils t, C-5 u. C-6); 74.78 u. 83.23 (jeweils d, C-3 u. C-4); 127.63 u. 128.54 (jeweils d, C-8, C-12 u. C-9, C-11); 128.09 (d, C-10); 136.96 (s, C-7); 175.34 (s, C-1).

¹H-NMR von 93c (CDCl₃): δ = 2.48 (dd, ABX, J = 18.0 u. 3.0 Hz, 1H, 3-H); 2.87 (dd, ABX, J = 18.0 u. 7.0 Hz, 1H, 3-H); 3.37-4.0 (m, 3H, OCH-CH₂OH); 4.15-4.33 (m, ABX, 1H, CH-OBn); 4.47 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.57 (br. s, 1H, CH₂OH); 7.25 (s, 1H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 93c (CDCl₃): δ = 35.89 (t, C-2); 62.00 u. 71.27

(jeweils t, C-5 u. C-6); 75.72 u. 85.80 (jeweils d, C-3 u. C-4); 127.63 u. 128.54 (jeweils d, C-8, C-12 u. C-9, C-11); 127.97 (d, C-10); 137.14 (s, C-7); 176.31 (s, C-1).

IR (Film): 3480 s (br. OH); 3030 w, 3055 w (arom. CH); 2930 m (CH); 1783 s (C=O); 1500 m, 1450 m (arom. CH); 1400 m; 1350 m; 1200 s; 1160 s (C-O); 1068 s; 750 s; 700 s.

$$\underline{94c}: \quad (\alpha)_D^{22} = 3.1^\circ \quad (c = 2.36, \text{EtOH})$$

$$\underline{94c}: \quad (\alpha)_D^{22} = -13.0^\circ \quad (c = 2.46, \text{CHCl}_3)$$

$$\underline{93c}: \quad (\alpha)_D^{22} = 6.1^\circ \quad (c = 4.66, \text{EtOH})$$

$$\underline{93c}: \quad (\alpha)_D^{22} = 38.6^\circ \quad (c = 3.96, \text{CHCl}_3)$$

$$\underline{94c}:\underline{93c} = 3.10:1 \quad \rightarrow \quad (\alpha)_D^{22} = -0.4^\circ \quad (c = 6.81, \text{CHCl}_3)$$

$$\underline{94c}:\underline{93c} = 3.10:1 \quad \rightarrow \quad (\alpha)_D^{22} = 3.8^\circ \quad (c = 7.40, \text{EtOH})$$

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ Ber. 222.08926 Gef. 222.089 (MS)

MS (70 eV, 110°C): m/e = 222 (1.2 %, M^+); 131 (2.4 %, $\text{M}^+ - \text{Bn}$); 122 (3.2 %); 108 (100 %, $-\text{BnOH}$); 107 (73.4 %, $-\text{OBn}$); 101 (5.2 %); 91 (12.0 %, $-\text{Bn}$); 84 (60.0 %, $\text{M}^+ - (\text{CH}_2\text{OH u. OBn})$); 79 (73.4 %); 77 (40.0 %); 72 (20.0 %); 57 (17.6 %); 44 (14.0 %); 39 (11.6 %); 31 (17.2 %).

4.648 mg Subst., 2.640 mg H_2O , 11.021 mg CO_2 .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222.24) Ber. C 64.85 H 6.35

Gef. C 64.71 H 6.36

17.5.4. Chemischer Strukturbeweis von 94c

(4'S)- bzw. (4'R)-4'-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4'-(hydroxyl)-1'-buten (89/90)

Die Verbindungen 89/90 wurden gemäß ⁶³ hergestellt und entstehen bei der Synthese im Verhältnis 89:90 = 9:1.

(4'S)- bzw. (4'R)-4'-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4'-(benzyloxy)-1'-buten (89/90a)

Die Verbindungen 89/90a wurden, ausgehend von 89/90, gemäß ⁶³ hergestellt.

¹H-NMR von 89a (CDCl₃): δ = 1.35 (s, 3H, CH₃); 1.41 (s, 3H, CH₃); 2.22-2.52 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂); 3.42-4.27 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.92-5.26 (m, 2H, CH=CH₂); 5.57-6.15 (m, 1H, CH=CH₂); 7.26 (s, 5H, Phenyl-H).

Das Singulett der OCH₂Ph-Gruppe des zweiten Diastereomeren ist im ¹H-NMR erkennbar bei δ = 4.65 ppm. Die restlichen Signale sind ununterscheidbar vom Hauptinduktionsprodukt 89a.

(3'S)- bzw. (3'R)-3'-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3'-(benzyloxy)-propionsäure (91/92)

Zu einer Lösung von 3.26 g (15.20 mmol) Natriumperjodat in 15 ml Wasser und 10 ml Aceton wurde unter Rühren und Schutzgas bei 22°C 1.0 g (3.81 mmol) 89/90a in 1 ml Aceton getropft.

Abkühlen auf 5°C, simultanes Zutropfen einer Lösung aus 0.1 g (0.63 mmol) Kaliumpermanganat in 1 ml Wasser und 1 ml Aceton während 1 Std. und 20-stündiges Rühren bei 5°C-10°C lieferte eine braune Suspension. Nach Abfiltrieren vom Niederschlag wurde das Solvens i. Vak. entfernt und die zurückbleibende Wasserphase mehrmals mit Ether extrahiert. Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 0.93 g (87 %) 91/92 als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ von 91 (CDCl_3): δ = 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.43 (s, 3H, CH_3); 2.66 u. 2.71 (jeweils s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 3.78-4.32 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.60 (s, 2H, OCH_2Ph); 6.63 (br. s, 1H, Carbonsäure-H); 7.30 (s, 5H, Phenyl-H).

$^1\text{H-NMR}$ von 92 (CDCl_3): δ = 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.43 (s, 3H, CH_3); 2.55 u. 2.62 (jeweils s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 3.78-4.32 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, Acetonid-Gerüst-H u. CH-OBn); 4.65 (s, 2H, OCH_2Ph); 6.63 (br. s, 1H, Carbonsäure-H); 7.30 (s, 5H, Phenyl-H).

(3S)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-(benzyloxy)-propion-
säuremethylester (95)

Die Umsetzung des isolierten 91/92-Gemisches mit etherischem Diazomethan lieferte 95/96. Durch PSC an Kieselgel mit Ether/Pentan (1:4) als Fließmittel konnte das Hauptinduktionsprodukt 95 von 96 abgetrennt werden (Daten: s. 17.4.3.)

(4S ,5R)-4-(Benzyloxy)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon (93c)

Gemäß der bei 17.5.1. beschriebenen Umsetzung wurde 95 zu 93c cyclisiert (Daten: s. 17.5.3.).

17.6. (3S)- bzw. (3R)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-
heptansäureethylester (101/102)

17.6.1. Methode A⁸⁰

Unter Rühren und Schutzgas (Argon) wurden zu einer auf -50°C gekühlten Suspension von 5.71 g (30.0 mmol) Kupfer-(I)-jodid und 60 ml abs. Ether 18.75 ml (30.0 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft. Die anfangs graue Suspension färbte sich dabei dunkelbraun. Nach 5 Minuten bei -40°C wurde auf -78°C gekühlt und 3.8 ml (30.0 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugetropft. Die Farbe wechselte augenblicklich von dunkelbraun zu schwarz und $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ schien als Niederschlag vorzuliegen. Nach 15 Minuten wurden 3.0 g (14.98 mmol) 9b in 15 ml abs. Ether zugetropft, noch 1 Std. bei -78°C , 3 Std. bei 10°C gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Extraktion der Wasserphase mit Ether, Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 3.6 g einer leicht gelb gefärbten Flüssigkeit. PSC des Rohproduktes an Kieselgel mit Ether/Pentan (6:1, 4:1, 2:1, 0:1) als Fließmittel erbrachte 430.0 mg (11.1 %) 101/102 als farbloses Öl vom Sdp. $80^{\circ}\text{--}90^{\circ}\text{C}$ (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

9b konnte sowohl im ^1H -NMR-Rohspektrum als auch in den ^1H -NMR-Spektren der Säulenfraktionen nicht mehr nachgewiesen werden.

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 8.8^\circ \quad (c = 4.33, \text{CHCl}_3)$$

17.6.2. Methode B⁸¹

Unter Rühren und Schutzgas (Argon) wurden zu einer auf -50°C gekühlten Suspension von 3.13 g (16.48 mmol) Kupfer-(I)-jodid und 80 ml abs. Ether 20.70 ml (33.1 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft. Nach 1 Std. bei -40°C wurde auf -78°C gekühlt und 3.0 g (14.98 mmol) 9b in 20 ml abs. Ether zugetropft, wobei es zur Bildung eines orangefarbenen Festkörpers kam. Nach 1 Std. bei -78°C und 2 Std. bei 10°C wurde mit 50 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Abnutschen vom entstandenen schwarzen Niederschlag, Extraktion der Wasserphase mit Ether, Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 3.1 g eines gelben Öls. PSC des Rohproduktes an Kieselgel gemäß 17.6.1. erbrachte 510.0 mg (13.2 %) 101/102 als farbloses Öl.

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 8.9^\circ \quad (c = 4.66, \text{CHCl}_3)$$

17.6.3. Methode C⁸²

Unter Rühren und Schutzgas (Argon) wurden bei 22°C zu einer Suspension von 2.0 g (10.5 mmol) Kupfer-(I)-jodid und 150 ml abs. Ether 5.76 ml (23.1 mmol) Tri-n-butylphosphin getropft.

Bei -78°C wurde zu der klaren Lösung innerhalb 5 Minuten 6.56 ml (10.5 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) getropft und nach 20 Minuten bei -78°C 2.0 g (9.99 mmol) 9b in 50 ml abs. Ether innerhalb 10 Minuten zugetropft. Nach 1 Std. bei -78°C und 2.5 Std. bei -40°C wurde mit 100 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Mehrmalige Extraktion der Wasserphase mit Ether, Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 6.8 g eines gelben Öls. PSC des Rohproduktes an Kieselgel mit Pentan/Ether (15:1 $\rightarrow$ Tri-n-butylphosphin bis 1:1 $\rightarrow$ 101/102) erbrachte 361.0 mg (19.9 %) 101/102.

Durch PSC konnten 190.0 mg 9b zurückgewonnen werden. Die angegebene Ausbeute bezieht sich auf verbrauchtes Substrat 9b.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 8.9^{\circ} \quad (c = 4.51, \text{CHCl}_3)$$

17.6.4. Methode D⁷⁹

Gemäß der bei 17.6.2. beschriebenen Umsetzung wurden 985.0 mg (11.0 mmol) Kupfer-(I)-cyanid in 30 ml abs. Ether, 13.75 ml (22.0 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 2.0 g (9.99 mmol) 9b in 15 ml abs. Ether zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und PSC an Kieselgel konnten 877.0 mg (34 %) 101/102 erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.75\text{--}1.07$ (m, 3H, nBu); $1.07\text{--}1.52$ (m, 6H, nBu); 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.35 (s, 3H, CH_3); 1.40 (s, 3H, CH_3); $1.77\text{--}2.65$ (m, 3H, CH-nBu u. $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$);

3.47-3.77 (m, 1H, CH-O); 3.85-4.25 (m, 2H, Acetonid-Gerüst CH_2);
4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3).

IR (Film): 2980 s, 2960 s, 2930 s, 2870 s (CH); 1733 s (C=O);
1460 w; 1375 s, 1365 s (gem. CH_3); 1246 m; 1210 s; 1170 s,
1065 s (C-O); 860 m.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 9.6^\circ \quad (c = 3.73, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 70°C): m/e = 258 (1.1 %, M^+); 243 (40.4 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$);
213 (13.7 %, $\text{M}^+ - \text{OEt}$); 201 (9.8 %, $\text{M}^+ - \text{nBu}$); 200 (9.7 %, $\text{M}^+ -$
 nBuH); 183 (18.0 %); 155 (39.9 %); 144 (14.2 %); 137 (20.2 %);
111 (18.6 %); 109 (24.6 %); 101 (73.8 %, -Acetonid); 95 (26.2 %);
83 (10.4 %); 72 (50.3 %); 59 (25.1 %); 55 (26.2 %); 43 (100 %, - C_3H_7);
41 (25.7 %); 29 (40.4 %, - C_2H_5).

4.500 mg Subst., 4.050 mg H_2O , 10.743 mg CO_2 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (258.36)	Ber. C	65.09	H	10.14
	Gef. C	65.15	H	10.07

Die Diastereomeren 101/102 waren im 80 MHz- ^1H -NMR ununterscheidbar. Eine Aussage über die asymmetrische Induktion konnte jedoch nach Umcyclisierung zum Lacton 103/104a gemacht werden.

17.7. Umcyclisierung von 101/102 zu γ -Butyrolactonen

17.7.1. (4S, 5R)- bzw. (4R, 5R)-4-(n-Butyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon (103/104a)

Gemäß der bei 17.5.1. beschriebenen Umsetzung wurden 6.0 g (23.22 mmol) 101/102 mit 20 ml 2N Schwefelsäure in 40 ml Acetonitril 3 Std. bei 22°C zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation wurden 3.87 g (97 %) 103/104a als farbloses Öl vom Sdp. 110°-115°C (Ölbadtemperatur)/1·10⁻³ Torr erhalten.

Die Diastereomeren 103/104a waren im 80 MHz-¹H-NMR unterscheidbar und durch PSC an Kieselgel mit Pentan/Ether (4:1, 2:1) trennbar.

¹H-NMR von 103a (CDCl₃): δ = 0.91 (t-ähnliches m, J = 5.0 Hz, 3H, nBu); 1.10-1.70 (m, 6H, nBu); 2.05-3.07 (s bei 2.07, 2.15, 2.67, 2.75 u. 2.85, m, 3H, CH₂-C=O u. CH-nBu); 3.37 (s, 1H, OH); 3.61 (dd, ABX, J = 12.70 u. 4.50 Hz, 1H, CH₂OH); 3.87 (dd, ABX, J = 12.70 u. 2.70 Hz, 1H, CH₂OH); 4.12-4.37 (m, ABX, 1H, CH-CH₂OH).

¹H-NMR von 104a (CDCl₃): δ = 0.91 (t-ähnliches m, J = 5.0 Hz, 3H, nBu); 1.10-1.70 (m, 6H, nBu); 2.25-2.75 (m, 3H, CH₂-C=O u. CH-nBu); 3.35 (s, 1H, OH); 3.61 (dd, J = 12.70 u. 4.50 Hz, ABX, 1H, CH₂OH); 3.87 (dd, ABX, 12.70 u. 2.70 Hz, 1H, CH₂OH); 4.40-4.66 (m, ABX, 1H, CH-CH₂OH).

IR (Film): 3450 (br. OH); 2957 s, 2925 s, 2860 s (CH); 1780 s (C=O); 1469 m; 1420 w; 1370 m; 1259 m; 1190 s, 1030 s (C-O); 933 s.

(α)_D²² = 60.5° (c = 4.66, CHCl₃) (103a)

(α)_D²² = 24.9° (c = 4.36, CHCl₃) (104a)

Das Diastereomerengemisch 103/104a besaß nach Destillation einen Drehwert von $(\alpha)_D^{22} = 53.7^\circ$ ($c = 4.72$, CHCl_3). Daraus läßt sich ein Diastereomerenverhältnis von 103/104a = 81:19 errechnen. Die Maschinenintegration im 80 MHz- ^1H -NMR lieferte ein Verhältnis von 103/104a = 76:24.

MS (70 eV, 110°C): $m/e = 172$ (1.8 %, M^+); 154 (2.2 %); 141 (100 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$); 123 (4.4 %); 95 (43.7 %); 85 (6.1 %); 81 (18.8 %); 69 (31.5 %); 57 (15.3 %, $-\text{nBu}$); 55 (20.5 %); 45 (7.0 %); 43 (19.7 %, $-\text{C}_3\text{H}_7$); 41 (22.3 %); 39 (6.6 %); 31 (7.0 %, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 29 (11.8 %, $-\text{C}_2\text{H}_5$).

3.994 mg Subst., 3.310 mg H_2O , 9.251 mg CO_2 .

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ (172.22)	Ber. C	62.77	H	9.36
	Gef. C	63.21	H	9.27

17.7.2. (4S ,5R)- bzw. (4R ,5R)-4-(n-Butyl)-5-(acetoxymethyl)-
2-oxolanon (105/106)

Zu einer Lösung von 2.0 g (11.6 mmol) 103a in 20 ml abs. Pyridin wurden unter Rühren bei 22°C 2.0 g (39.20 mmol) Acetanhydrid und 30.0 mg (0.25 mmol) DMAP gegeben. Nach 48 Std. bei 22°C wurde das Pyridin i. Vak. abgezogen und die zurückbleibende flüssige Phase mit Wasser und Ether versetzt. Abtrennen der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO_4 , Entfernen des Solvens i. Vak. und anschließende Destillation des zurückbleibenden gelben Öls lieferte 2.36 g (95 %) 105 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $95^\circ - 100^\circ\text{C}$ (Ölbadtemperatur)/

$5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

In Analogie zu 105 wurde aus 104a 106 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ von 105 (CDCl_3): $\delta = 0.91$ (t-ähnliches m, $J = 5.0$ Hz, 3H, nBu); 1.12-1.70 (m, 6H, nBu); 2.08 (s, 3H, COCH_3); 2.22-2.87 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, $\text{CH}_2\text{C=O}$ u. CH-nBu); 4.10 (dd, $J = 12.33$ u. 6.23 Hz, 1H, ABX , 1H, CH_2OAc); 4.36 (dd, ABX , $J = 12.33$ u. 2.44 Hz, 1H, CH_2OAc); 4.13-4.40 (m, ABX , 1H, $\text{CH-CH}_2\text{OAc}$).

$^1\text{H-NMR}$ von 106 (CDCl_3): $\delta =$ identisch mit 105, ausgenommen: 4.60-4.85 (m, ABX , 1H, $\text{CH-CH}_2\text{OAc}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ von 105 (CDCl_3): $\delta = 13.84$ u. 20.65 (jeweils q, C-7 u. C-11); 22.53, 29.50, 33.01 u. 34.83 (jeweils t, C-2, C-8, C-9 u. C-10); 37.28 (d, C-3); 64.60 (t, C-5); 82.53 (d, C-4); 170.43 (s, C-6); 175.73 (s, C-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ von 106 (CDCl_3): $\delta = 13.87$ u. 20.65 (jeweils q, C-7 u. C-11); 22.53, 28.47, 30.19 u. 34.19 (jeweils t, C-2, C-8, C-9 u. C-10); 37.89 (d, C-3); 63.09 (t, C-5); 79.35 (d, C-4); 170.25 (s, C-6); 176.04 (s, C-1).

IR (Film): 2960 s, 2928 s u. 2856 s (CH); 1781 s, 1740 s (C=O); 1459 m; 1365 m; 1230 s, 1162 s, 1040 s (C-O); 940 s.

105: $(\alpha)_D^{22} = 59.9^\circ$ ($c = 5.16$, CHCl_3)

106: $(\alpha)_D^{22} = 25.2^\circ$ ($c = 4.36$, CHCl_3)

MS (70 eV, 50°C): $m/e = 214$ (schwach, M^+); 168 (3.2 %); 154

(8.0 %); 141 (80.2 %, $M^+-CH_2CO_2CH_3$); 111 (20.3 %); 95 (40.1 %); 85 (26.7 %); 81 (21.4 %); 69 (26.7 %); 55 (26.2 %); 43 (100 %, $-CH_3CO$); 41 (27.2 %); 29 (17.1 %, $-C_2H_5$).

5.149 mg Subst., 3.910 mg H_2O , 11.630 mg CO_2 .

$C_{11}H_{18}O_4$ (214.26) Ber. C 61.66 H 8.47

Gef. C 61.64 H 8.50

18. Michaeladditionen an 11

18.1. (4S, 5R)-4-(n-Butyl)-5-(tetrahydropyranyloxymethyl)-2-oxolanon (107a)

18.1.1. Methode A⁸⁰

Gemäß der bei 17.6.1. beschriebenen Umsetzung wurden 5.71 g (30.0 mmol) Kupfer-(I)-jodid, 18.75 ml (30.0 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan), 3.8 ml (30.0 mmol) $BF_3 \cdot OEt_2$ und 3.0 g (15.13 mmol) 11 zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung des Rohproduktes durch PSC an Kieselgel mit Heptan/Ether (4:1, 2:1, 1:1) als Fließmittel wurden 233.0 mg (6 %) 107a als farbloses Öl vom Sdp. 130° - $140^{\circ}C$ (Ölbadtemperatur)/ $1 \cdot 10^{-3}$ Torr erhalten.

$$[\alpha]_D^{22} = 27.5^{\circ} (c = 2.10, CHCl_3)$$

18.1.2. Methode B⁸¹

Gemäß der bei 17.6.2. beschriebenen Umsetzung wurden 3.13 g (16.48 mmol) Kupfer-(I)-jodid, 20.70 ml (33.1 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 3.0 g (15.13 mmol) 11 zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung des Rohproduktes durch PSC an Kieselgel gemäß 18.1.1. wurden 582.0 mg (15 %) 107a erhalten.

$$[\alpha]_D^{22} = 29.7^\circ \quad (c = 3.92, \text{CHCl}_3)$$

18.1.3. Methode C⁸²

Gemäß der bei 17.6.3. beschriebenen Umsetzung wurden 4.0 g (21.0 mmol) Kupfer-(I)-jodid, 11.52 ml (46.2 mmol) Tri-n-butylphosphin, 13.1 ml (21.0 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 4.0 g (20.18 mmol) 11 zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und PSC an Kieselgel konnten 1.2 g (23.2 %) 107a erhalten werden.

$$[\alpha]_D^{22} = 30.2^\circ \quad (c = 3.14, \text{CHCl}_3)$$

18.1.4. Methode D⁷⁹

Gemäß der bei 17.6.2. beschriebenen Umsetzung wurden 985.0 mg (11.0 mmol) Kupfer-(I)-cyanid, 13.75 ml (22.0 mmol) n-Butyllithium (1.6M in Hexan) und 2.0 g (10.09 mmol) 11 zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und PSC an Kieselgel konnten 1.32 g (51.1 %) 107a erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 (t-ähnliches m, J = 5.0 Hz, 3H, nBu);

1.10-1.90 (2 Signalzentren bei: 1.32 u. 1.61) (m, ca. 12H, 3 CH₂ von THP u. nBu); 2.0-2.87 (m, 3H, CH₂-C=O u. CH-nBu); 3.32-4.07 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, CH₂OTHP u. OCH₂ (THP)); 4.15-4.40 (m, 1H, CH-CH₂OTHP); 4.50-4.75 (m, 1H, O-CH-O (THP)).

IR (Film): 2928 s, 2867 s (CH); 1784 s (C=O); 1455 m; 1347 m; 1253 m; 1200 s; 1164 s; 1133 s; 1072 s, 1030 s (C-O); 967 m; 932 m; 903 m; 868 m; 811 w.

$$[\alpha]_D^{22} = 30.9^\circ \quad (c = 3.36, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 110°C): m/e = 256 (schwach, M⁺); 168 (3.1 %); 155 (1.5 %); 141 (2.0 %); 125 (1.8 %); 111 (6.2 %); 101 (4.1 %); 98 (5.7 %); 85 (100 %, -THP); 67 (8.3 %); 55 (15.6 %); 45 (5.2 %); 43 (14.0 %, -C₃H₇); 41 (17.1 %); 29 (11.9 %, -C₂H₅).

3.962 mg Subst., 3.390 mg H₂O, 9.598 mg CO₂.

C ₁₄ H ₂₄ O ₄ (256.34)	Ber. C	65.60	H	9.44
	Gef. C	66.10	H	9.57

18.2. (4S, 5R)-4-(n-Butyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon (103a)

2.0 g (7.80 mmol) 107a wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2 ml 2N Schwefelsäure versetzt. Nach 3 Std. bei 22°C wurde das Solvens i. Vak. entfernt und die zurückbleibende Wasserphase mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. blieben 1.30 g (97 %) 103a als farbloses Öl zurück.

$$[\alpha]_D^{22} = 60.5^\circ \quad (c = 3.95, \text{CHCl}_3)$$

Das auf diese Weise erhaltene Produkt war identisch mit 103a
(Daten: s. 17.7.1.).

18.2.1. (4S ,5R)-4-(n-Butyl)-5-(acetoxymethyl)-2-oxolanon (105)

Die analoge Umsetzung des bei 18.2. isolierten 103a zu 105,
gemäß 17.7.2., erbrachte diastereomerenreines 105. Im ^{13}C -NMR-
Spektrum konnte nur ein Diastereomeres nachgewiesen werden.
Es handelte sich ohne Zweifel um 105 (Daten: s. 17.7.2.).

$$[\alpha]_D^{22} = 59.9^\circ \quad (c = 6.16, \text{CHCl}_3)$$

18.3. (4R ,5R)-4-(Phenyl)-5-(tetrahydropyranyloxymethyl)-
2-oxolanon (107b)

Gemäß der bei 17.6.4. beschriebenen Umsetzung wurden 904.0 mg
(10.09 mmol) Kupfer-(I)-cyanid, 1.70 g (20.18 mmol) Phenylli-
thium und 2.0 g (10.09 mmol) 11 zur Reaktion gebracht. Nach
Standardaufarbeitung und PSC an Kieselgel mit Heptan/Ether (4:1,
2:1, 1:1) als Fließmittel konnten 510.0 mg (18.3 %) 107b als
farbloses Öl vom Sdp. $140^\circ\text{--}150^\circ\text{C}/1\cdot 10^{-3}$ Torr erhalten werden.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.32-1.87 (m, 6H, 3 CH_2 (THP)); 2.61 (dd,
ABX, J = 17.5 u. 8.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$); 3.02 (ddd, ABX, J =
17.5, 9.0 u. 1.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$); 3.32-4.10 (m mit scharfer
Feinstruktur, 5H, CH-Ph , $\text{CH-CH}_2\text{-O}$ u. OCH_2 (THP)); 4.50-4.75
(m, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{O}$ u. O-CH-O (THP)); 7.23 (m, 5H, Phenyl-H).

IR (Film): 3025 w, 2943 s, 2865 s (CH); 1782 s (C=O); 1600 w, 1500 w, 1450 w (arom. CH); 1350 w; 1260 m; 1195 s, 1131 s, 1072 s, 1035 s (C-O); 982 m; 958 m; 936 m; 901 m; 864 m; 759 s, 700 s (monosubst. Aromat).

$$[\alpha]_D^{22} = 28.3^\circ \quad (c = 3.33, \text{CHCl}_3)$$

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Ber. 276.13624 Gef. 276.138 (MS)

MS (70 eV, 120°C): m/e = 276 (1.1 %, M^+); 191 (3.6 %, $\text{M}^+ - \text{THP}$); 175 (2.1 %, $\text{M}^+ - \text{OTHP}$); 161 (3.1 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OTHP}$); 146 (3.1 %); 133 (2.1 %); 104 (13.8 %, -Styrol); 91 (2.6 %); 85 (100 %, -THP); 77 (3.1 %, -Ph); 67 (5.6 %); 56 (11.3 %); 43 (9.2 %); 41 (12.3 %).

3.946 mg Subst., 2.590 mg H_2O , 9.953 mg CO_2 .

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276.33) Ber. C 69.54 H 7.29

Gef. C 68.84 H 7.34

18.4. (4R, 5R)-4-(Phenyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon (103b)

2.0 g (7.23 mmol) 107b wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2 ml 2N Schwefelsäure versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei 22°C erfolgte Standardaufarbeitung gemäß 18.2.: 1.36 g (98 %) 103b als spontan kristallisierendes Öl. Umkristallisation aus Ether erbrachte Nadelchen vom Schmp. 88°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.64 (dd, ABX , J = 17.5 u. 9.5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$); 2.98 (dd, ABX , J = 17.5 u. 8.75 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$); 3.42-3.87 (m, ABX , 1H, CH-Ph); 3.55 (dd, A'B'X' , J = 12.5 u.

4.5 Hz, 1H, CH_2OH); 3.87 (dd, $\text{A}'\text{B}'\text{X}'$, $J = 12.5$ u. 2.5 Hz, 1H, CH_2OH); 4.05 (s, 1H, CH_2OH); 4.37-4.62 (m, $\text{A}'\text{B}'\text{X}'$, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$); 7.23 (m, 5H, Phenyl-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 37.22$ (t, C-2); 42.07 (d, C-3); 62.03 (t, C-5); 87.02 (d, C-4); 127.15 u. 129.18 (jeweils d, C-7, C-8, C-10 u. C-11); 127.75 (d, C-9); 139.23 (s, C-6); 175.94 (s, C-1).

Nach dem ^{13}C -NMR-Spektrum handelt es sich bei 103b um eine diastereomerenreine Verbindung.

IR (Film): 3500 s (scharfes OH); 2944 m, 2920 m (CH); 1778 s (C=O); 1485 w; 1450 w; 1410 m (OH); 1350 w; 1267 s; 1228 s; 1211 s; 1147 s, 1071 s (C-O); 1056 s; 1036 s; 1007 s; 938 s; 820 w; 770 s, 704 s (monosubst. Aromat).

$(\alpha)_D^{22} = 24.7^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

MS (70 eV, 30°C): $m/e = 192$ (13.2 %, M^+); 174 (14.2 %, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 161 (50.3 %, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 146 (37.6 %); 153 (21.3 %); 117 (19.3 %); 104 (100 %, -Styrol); 91 (20.3 %); 77 (17.8 %, -Ph); 65 (5.1 %); 57 (13.7 %); 39 (7.1 %); 31 (10.2 %, $-\text{OCH}_3$).

4.654 mg Subst., 2.610 mg H_2O , 11.669 mg CO_2 .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (192.21)

Ber. C 68.73 H 6.29

Gef. C 68.43 H 6.28

18.5. (4S, 5R)-4-(Methyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl)-2-oxolanon (107c)

Gemäß der bei 17.6.4. beschriebenen Umsetzung wurden 1.8 g (20.18 mmol) Kupfer-(I)-cyanid, 25.5 ml (40.80 mmol) Methyl-lithium (1.6M in Diethylether) und 4.0 g (20.18 mmol) 11 zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und PSC an Kieselgel mit Ether/Pentan (4:1, 2:1, 1:1) als Fließmittel konnten 303.0 mg (7 %) 107c als farbloses Öl isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3); 1.40-1.92 (m, 6H, 3 CH_2 (THP)); 1.95-2.97 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$ u. CH-CH_3); 3.35-4.05 (m, 4H, $\text{CH-CH}_2\text{-OTHP}$ u. OCH_2 (THP)); 4.10-4.35 (m, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-OTHP}$); 4.50-4.75 (m, 1H, O-CH-O (THP)).

18.6. (4S, 5R)-4-(Methyl)-5-(hydroxymethyl)-2-oxolanon (103c)

303.0 mg (1.41 mmol) 107c wurden in 1 ml Methanol gelöst und mit 0.5 ml 2N Schwefelsäure versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei 22°C erfolgte Standardaufarbeitung gemäß 18.2.: 177.0 mg (96 %) 103c als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3); 2.02-2.95 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$ u. CH-CH_3); 3.59 (dd, ABX, J = 12.5 u. 5.0 Hz, 1H, CH_2OH); 3.62 (s, 1H, CH_2OH); 3.85 (dd, ABX, J = 12.5 u. 2.75 Hz, 1H, CH_2OH); 4.02-4.27 (m, ABX, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{OH}$).

19. Synthese von 12, 119 u. 126

19.1. (4R, 5R)-4,5-Bis-(carboethoxy)-2,2-dimethyl-1,3-di-

oxolan (112)

Die Verbindung wurde gemäß ⁸⁴ hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H, CO₂CH₂CH₃); 1.48 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CO₂CH₂CH₃); 4.76 (s, 2H, O-CH).

Die Ketalisierung verlief unter teilweiser Umesterung. Das Signal der Methylester-CH₃-Gruppe war im ¹H-NMR-Spektrum bei δ = 3.80 ppm erkennbar. Die restlichen Signale waren ununterscheidbar von 112.

19.2. (4R ,5R)-4,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (113)

Die Verbindung 113 wurde gemäß ⁸⁴ hergestellt. Bei der praktischen Durchführung wurde abweichend von der bei ⁸⁴ beschriebenen Vorschrift nur die Hälfte an Lithiumaluminiumhydrid zur Reaktion gebracht.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 3.35 (br. s, 2H, CH₂OH); 3.60-3.85 (m, 4H, CH₂OH); 3.87-4.02 (m, 2H, O-CH).

19.3. (4R ,5R)-4-(Benzyloxymethyl)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (114)

Die Verbindung wurde gemäß ⁸⁴ hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 2.47 (br. s,

1H, CH₂OH); 3.50-3.75 (m, 4H, CH-CH₂-O); 3.85-4.10 (m, 2H, O-CH); 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.28 (s, 5H, Phenyl-H).

19.4. (4R, 5R)-4,5-Bis-(benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (115)

Der bei der Herstellung von 114 (s. 19.3.) erhaltene Destillationsrückstand wurde durch PSC an Kieselgel mit Ether/Pentan = 1:4 als Fließmittel gereinigt, wobei 115 als farbloses, viskoses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 3.55-3.70 (m, 4H, CH-CH₂-O); 3.95-4.12 (m, 2H, O-CH); 4.52 (s, 2H, O-CH₂Ph); 7.28 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27.01 (q, C-15 u. C-15'); 70.63 (t, C-6 u. C-6'); 73.36 (t, C-8 u. C-8'); 77.50 (d, C-4 u. C-5); 109.40 (s, C-2); 127.45 (d, C-11, C-12, C-13, C-11', C-12' u. C-13'); 128.21 (d, C-10, C-14, C-10' u. C-14'); 137.99 (s, C-9 u. C-9').

IR (Film): 3095 w, 3060 m, 3030 m (arom. CH); 2995 s, 2930 s, 2900 s, 2860 s (CH); 1600 w, 1585 w (C=C); 1495 s, 1450 s (arom. CH); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1245 s; 1210 s; 1165 s; 1085 s (C-O); 1025 s; 990 s; 900 m; 845 s; 735 s, 695 s (CH oop).

(α)_D²² = -7.35° (c = 10.0, CHCl₃)

MS (70 eV, 60°C): m/e = 342 (schwach, M⁺); 327 (6.4 %, M⁺-CH₃); 284 (2.1 %, M⁺-(CH₃)₂CO); 251 (26.9 %, M⁺-CH₂Ph); 193 (24.1 %, M⁺-((CH₃)₂CO u. CH₂Ph)); 176 (10.4 %); 107 (10.9 %, -OCH₂Ph);

105 (9.8 %); 92 (31.8 %); 91 (100 %, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); 65 (10.1 %);
59 (8.9 %); 43 (20.9 %).

6.773 mg Subst., 4.590 mg H_2O , 18.356 mg CO_2 .

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (342.44)

Ber. C 73.65 H 7.65

Gef. C 73.96 H 7.58

19.5. (4R, 5R)-4-(Benzyloxymethyl)-5-(formyl)-2,2-dimethyl-
1,3-dioxolan (116)⁸⁵

Unter Rühren und Schutzgas wurden bei -60°C zu 16.6 g (=11.2 ml) (130.8 mmol) Oxallylchlorid in 300 ml abs. Methylenchlorid 13.9 g (= 12.7 ml) (177.9 mmol) Dimethylsulfoxid in 60 ml abs. Methylenchlorid und danach 30.0 g (118.9 mmol) 114 in 120 ml abs. Methylenchlorid zugetropft. Nach 20 Minuten bei -60°C wurden 48.1 g (= 66.3 ml) (475.6 mmol) abs. Triethylamin so zugegeben, Daß die Reaktionstemperatur stets unterhalb von -40°C gehalten wurde. Nach 1 Std. bei 25°C wurde die Reaktionsmischung mit 300 ml Wasser versetzt und aufgearbeitet. Abtrennung der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO_4 , Entfernen des Solvens i. Vak. und nachfolgende Destillation erbrachten 25.3 g (85 %) 116 als farbloses Öl vom Sdp. $130^\circ\text{--}135^\circ\text{C}$ (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-3}$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.40 u. 1.50 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 3.41-3.62 (m, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-O}$); 4.0-4.21 (m, 2H, O-CH); 4.52 (s, 2H, OCH_2Ph); 7.10 (s, 5H, Phenyl-H); 9.70 (s, 1H, Aldehyd-H).

19.6. (4R ,5R)-4-(Benzyloxymethyl)-5-(2',2'-biscarbomethoxy-
ethenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (12)

Unter Rühren und Schutzgas wurden bei 0°C zu 400 ml abs. THF 30.31 g (= 17.53 ml) (159.81 mmol) Titan-tetrachlorid in 50 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff getropft, wobei es zu einer Erwärmung der Lösung und gleichzeitiger Bildung eines gelben, flockigen Niederschlages kam. Anschließend wurde bei 0°C eine Lösung bestehend aus 20.0 g (79.90 mmol) 116 und 10.55 g (79.90 mmol) Malonsäuredimethylester in 100 ml abs. THF zugegeben. Nach 20 Minuten wurden 25.31 g (= 25.88 ml) (320.0 mmol) abs. Pyridin in 200 ml abs. THF innerhalb von 3 Std. so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur stets unterhalb 25°C gehalten wurde. Nach 4 Std. bei 25°C wurde noch 1 Std. unter Rückfluß erhitzt, anschließend das Solvens i. Vak. entfernt und die zurückbleibende braune ölige Phase mit Ether/Wasser aufgearbeitet. Abtrennung der organischen Phase, Trocknung derselben über MgSO₄, Entfernen des Solvens i. Vak. und nachfolgende Destillation erbrachten 22.27 g (76.5 %) 12 als leicht gelb gefärbtes Öl vom Sdp. 170°-180°C (Ölbadtemperatur)/5·10⁻³ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 3.61 (d-ähnliches m, J = 4.5 Hz, 2H, O-CH-CH₂); 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.87-4.10 (m, 1H, 5-H); 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.65 (dd, J = 7.0 u. 7.0 Hz, 1H, 4-H); 6.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H, olef. H); 7.27 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.53 u. 26.89 (jeweils q, C-20 u. C-21); 52.12 u. 52.40 (jeweils q, C-9 u. C-11); 69.08 (t, C-12); 73.45

(t, C-13); 74.96 (d, C-4); 79.78 (d, C-5); 110.58 (s, C-2);
127.48 (d, C-16, C-17 u. C-18); 128.27 (d, C-15 u. C-19);
129.69 (s, C-7); 138.08 (s, C-14); 143.84 (d, C-6); 163.43
u. 164.86 (jeweils s, C-8 u. C-10).

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 w (arom. CH); 2990 m, 2945 m,
2860 m (CH); 1730 s (C=O); 1657 w (C=C); 1490 w; 1455 s; 1433 s;
1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1250 s, 1210 s (C-O); 1163 s; 1125 s;
1083 s; 1030 s; 973 m; 850 m; 732 s, 695 s (CH oop).

$[\alpha]_D^{22} = -18.9^\circ$ (c = 8.43, CHCl₃)

MS (70 eV, 90°C): m/e = 364 (0.4 %, M⁺); 349 (2.2 %, M⁺-CH₃);
306 (2.2 %); 289 (2.9 %); 274 (3.3 %); 215 (3.7 %); 214 (6.6 %);
200 (4.8 %); 185 (11.5 %); 183 (3.7 %); 182 (4.4 %); 157 (7.0 %);
156 (10.4 %); 139 (5.1 %); 108 (4.8 %, -BnOH); 107 (11.1 %, -OBn);
106 (5.2 %); 105 (9.2 %); 100 (3.3 %, -Acetonid); 91
(100 %, -CH₂Ph); 77 (6.6 %, -Ph); 59 (11.9 %); 43 (15.6 %).

5.875 mg Subst., 3.510 mg H₂O, 13.466 mg CO₂.

C₁₉H₂₄O₇ (364.40) Ber. C 62.62 H 6.64

Gef. C 62.55 H 6.69

19.7. (4R, 5R)-4-(Benzyloxymethyl)-5-(2'-brom-2'-carbomethoxy-
ethenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (119)

10.0 g (39.95 mmol) 116 wurden in 200 ml Methylenchlorid bei
22°C portionsweise mit 20.0 g (48.39 mmol) 118⁸⁶ versetzt.

Nach 7 Std. bei 22°C wurde i. Vak. einrotiert. Den öligen Rück-

stand extrahierte man mit Pentan, entfernte das Solvens i. Vak. und erhielt nach PSC an Kieselgel mit Ether/Pentan = 1:15 bis 1:4 als Fließmittel 13.7 g (89 %) 119 als leicht gelb gefärbtes Öl vom Sdp. 180°-190°C (Ölbadtemperatur)/5·10⁻³ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.47 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 3.62-3.75 (m, 2H, CH-CH₂-O); 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.95-4.20 (m mit scharfer Feinstruktur, 1H, 4-H); 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.82 (dd, J = 8.0 u. 8.0 Hz, 1H, 5-H); 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, olef. H); 7.28 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.71 u. 26.86 (jeweils q, C-18 u. C-19); 53.24 (q, C-9); 69.36 (t, C-10); 73.42 (t, C-11); 76.93 (d, C-4); 79.72 (d, C-5); 110.52 (s, C-2); 117.70 (s, C-7); 127.48 (d, C-14, C-15 u. C-16); 128.18 (d, C-13 u. C-17); 137.90 (s, C-12); 142.29 (d, C-6); 161.77 (s, C-8).

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 w (arom. CH); 2985 s, 2958 m, 2935 m, 2900 m, 2860 m (CH); 1735 s (C=O); 1630 m (C=C); 1495 m, 1450 s (arom. CH); 1431 s; 1379 s, 1369 s (gem. CH₃); 1252 s (br. C-O); 1162 s; 1122 s; 1080 s (C-O); 1021 s; 900 m; 848 s; 800 m; 748 s (C-Br); 735 s, 695 s (CH oop).

[α]_D²² = 5.7° (c = 4.6, CHCl₃)

C₁₆H₁₈O₅⁷⁹Br Ber. 369.03377 Gef. 369.035 (MS)

MS (70 eV, 60°C): m/e = 386, 384 (schwach, M⁺); 371, 369 (4.4 %, M⁺-CH₃); 328, 326 (1.3 %, M⁺-(CH₃)₂CO); 265, 263 (3.7 %, M⁺-CH₂OBn); 236, 234 (14.3 %, M⁺-OCCH₂OBn); 222, 220 (15.0 %); 207, 205 (10.6 %, M⁺-((CH₃)₂CO u. CH₂OBn)); 178, 176 (21.3 %,

-CCH=C(Br)CO₂CH₃); 163, 161 (8.1 %); 141 (15.6 %); 107 (20.6 %, -OBn); 91 (100 %, -CH₂Ph); 73 (19.4 %); 65 (14.4 %); 59 (12.5 %, -CO₂CH₃); 43 (45.0 %).

4.653 mg Subst., 2.320 mg H₂O, 9.056 mg CO₂.

C₁₇H₂₁O₅Br (385.26) Ber. C 53.00 H 5.49

Gef. C 53.12 H 5.58

19.8. (1R, 2R)-1-(Benzyloxymethyl)-2-(2'-brom-2'-carbomethoxy-
ethenyl)-1,2-ethandiol (126)

Gemäß der bei 17.5.1. beschriebenen Umsetzung wurden 4.0 g (10.38 mmol) 119 mit 10 ml 2N Schwefelsäure in 30 ml Acetonitril 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Standardaufarbeitung und Umkristallisation des erhaltenen Rohproduktes aus Ether lieferte 3.28 g (91.5 %) 126 als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 59°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.10 (br. s, 2H, OH); 3.57 (d-ähnliches m, J = 4.5 Hz, 2H, CH-CH₂-O); 3.67-3.92 (m, 1H, CH-CH₂-O); 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.50 (s, 2H, CH₂Ph); 4.57 (dd, J = 7.5 u. 4.0 Hz, 1H, CH-CH=CRR); 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H, olef. H); 7.25 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 53.43 (q, C-1); 71.11 (t, C-7); 71.84 u. 72.05 (jeweils d, C-5 u. C-6); 73.42 (t, C-8); 116.24 (s, C-3); 127.72 (d, C-11, C-12 u. C-13); 128.33 (d, C-10 u. C-14); 137.48 (s, C-9); 144.47 (d, C-4); 162.47 (s, C-2).

IR (KBr): 3400 (br. OH); 3060 m, 3030 m (arom. CH); 2950 m, 2905 m, 2855 m (CH); 1720 s (br. C=O); 1620 m (C=C); 1448 s; 1430 s; 1260 s, 1225 s (br. C-O); 1100 s; 1021 s; 895 m; 742 s, 692 s (CH oop).

$$[\alpha]_D^{22} = 7.5^\circ \quad (c = 2.0, \text{CHCl}_3)$$

MS (18 eV, 90°C): m/e = 346, 344 (schwach, M⁺); 328, 326 (1.6 %, M⁺-H₂O); 314, 312 (1.8 %); 303, 301 (1.4 %); 285, 283 (1.5 %); 256, 254 (10.0 %, M⁺-CH-Ph); 195, 193 (40.0 %, M⁺-(HO-CH-CH₂OBn)); 107 (18.5 %, -OBn); 91 (100 %, -CH₂Ph).

4.701 mg Subst., 2.080 mg H₂O, 8.433 mg CO₂.

C₁₄H₁₇O₅Br (345.20) Ber. C 48.71 H 4.96

Gef. C 48.96 H 4.95

19.9. (4R ,5R)-p-Toluolsulfonsäure-((5-benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-ester (120)

Die Verbindung wurde gemäß ⁸⁴ hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 u. 1.35 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 2.41 (s, 3H, C₆H₄-CH₃); 3.6-3.7 (m, 2H, CH₂-OBn); 3.8-4.3 (m, 4H, 4-H, 5-H u. CH₂-OTos); 4.52 (br. s, 2H, CH₂-Ph); 7.2-7.4 u. 7.64-7.86 (m, 7H und 2-Liniensystem 2H, total 9 arom. H).

20. Michaeladditionen an 12

20.1. (4R, 5R, 1'S bzw. 1'R)-4-Benzylloxymethyl-5-(1'-methoxy-2',2'-bis-(methoxycarbonyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (121/122a)

2.0 g (5.5 mmol) 12 wurden bei -70°C mit 1.0 mmol Natriumethylat in 5 ml abs. Methanol zur Reaktion gebracht. Nach 1 Minute wurde mit Ether/Wasser aufgearbeitet. PSC an Kieselgel mit Toluol/Essigester = 2:1 als Fließmittel erbrachte 1.90 g (87 %) 121/122a als farbloses, viskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ von 121a (CDCl_3): δ = 1.37 (s, 6H, Acetonid- CH_3); 3.40 (s, 3H, OCH_3); 3.50-3.60 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$ u. 2'-H); 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.85 (m, 1H, 4-H); 4.10 (m, 1H, 5-H); 4.50 (s, 2H, OCH_2Ph); 7.25 (s, 5H, Phenyl-H).

Das zweite Diastereomere (122a) war erkennbar am Methylethersignal bei δ = 3.38 (s, 3H, OCH_3). Die restlichen Signale waren ununterscheidbar von 121a.

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 m (arom. CH); 2985 s, 2950 s, 2930 s (CH); 2850 s (Ether-CH); 1750 s, 1735 s (C=O); 1490 w (arom. C=C); 1465 w; 1455 m; 1450 s; 1430 s; 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1225 s; 1185 s; 1135 s; 1100 s; 1065 s, 1045 s (C-O); 745 m, 695 s (CH oop).

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 1.0^{\circ}$ (c = 6.50, CHCl_3)

MS (70 eV, 110°C): m/e = 396 (schwach, M^+); 381 (3.3 %, M^+ - CH_3); 291 (8.7 %); 243 (9.8 %); 217 (16.3 %); 199 (13.0 %); 139 (19.6 %); 105 (38.0 %); 101 (30.4 %); 91 (100 %, $-\text{CH}_2\text{Ph}$);

85 (35.9 %); 77 (23.9 %, -Ph); 59 (52.2 %, -CO₂CH₃); 43 (80.0 %, -C₃H₇); 32 (78.8 %, -CH₃OH); 31 (71.7 %, -OCH₃); 29 (54.3 %).

5.175 mg Subst., 3.210 mg H₂O, 11.544 mg CO₂.

C₁₉H₂₆O₈ (396.43) Ber. C 60.59 H 7.12

Gef. C 60.88 H 6.94

20.2. (4R,5R,1'S bzw. 1'R)-4-Benzylloxymethyl-5-(1'-benzyl-
oxy-2',2'-bis-(benzyloxycarbonyl)-ethyl)-2,2-dime-
thyl-1,3-dioxolan (121/122b)

2.1 g (5.8 mmol) 12 wurden bei -10°C mit 1.0 mmol Natriumbenzylat in 7 ml abs. Benzylalkohol zur Reaktion gebracht. Nach 8 Minuten wurde mit Ether/Wasser aufgearbeitet. PSC an Kieselgel mit Petrolether/Ether = 4:1 als Fließmittel erbrachte 2.9 g (81 %) 121/122b (60:40) als farbloses, viskoses Öl.

¹H-NMR von 121b (CDCl₃): δ = 1.37 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 3.40-3.60 (m, 2H, CH₂-OBn); 4.00-4.20 (m, 3H, 1'-H, 4-H u. 5-H); 4.39 (s, 2H, CH₂-OCH₂Ph); 4.43 (s, 1H, 2'-H); 4.64 (s, 2H, CH-OCH₂Ph); 4.95-5.15 (m, 4H, CO₂CH₂Ph); 7.10-7.20 (m, 20 H, Phenyl-H).

Die Benzylether-Funktion des zweiten Diastereomeren (122b) ist erkennbar bei δ = 4.54 (s, 2H, CH-OCH₂Ph). Die restlichen Signale sind ununterscheidbar von 121b.

IR (Film): 3090 m, 3060 s, 3030 s (arom. CH); 2985 s, 2950 m, 2930 s, 2860 s (CH); 1750 s, 1730 s (C=O); 1610 w, 1590 w,

1495 s (arom. C=C); 1465 m; 1455 m; 1450 s; 1430 s; 1378 s,
1368 s (gem. CH₃); 1250 s; 1210 s; 1160 s; 1120 s, 1090 s,
1025 m (C-O); 910 m; 855 m; 740 s, 695 s (CH oop).

$$[\alpha]_D^{22} = -5.2^\circ \quad (c = 4.60, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 130°C): m/e = 516 (schwach, M⁺-BnOH); 181 (2.3 %);
179 (2.3 %); 149 (2.7 %); 131 (4.4 %); 119 (4.0 %); 115 (3.6 %);
108 (29.8 %, -BnOH); 107 (23.7 %, -OBn); 101 (2.4 %, -(Aceto-
nid-H)); 92 (19.0 %); 91 (100 %, -CH₂Ph); 79 (57.2 %); 77
(46.4 %, -Ph); 66 (25.0 %); 65 (26.2 %); 51 (57.2 %); 44 (54.8 %, -CO₂); 43 (47.6 %, -C₃H₇).

1.621 mg Subst., 0.890 mg H₂O, 4.368 mg CO₂.

C₃₈H₄₀O₈ (624.73) Ber. C 73.06 H 6.45

Gef. C 73.55 H 6.14

20.3. (4R,5R,1'R bzw. 1'S)-4-Benzylloxymethyl-5-(1'-methyl-
2',2'-bis-(methoxycarbonyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-di-
oxolan (123/124a)

Gemäß der bei 17.6.2. beschriebenen Umsetzung wurden 2.0 g
(5.5 mmol) 12, 14.3 mmol Methyllithium und 0.6 g (6.7 mmol)
Kupfer-(I)-cyanid zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufar-
beitung wurden 1.7 g (82 %) 123/124a als leicht gelb gefärb-
tes Öl isoliert. Durch PSC an Kieselgel mit Petrolether/Ether
= 4:1 gelang die Trennung der diastereomeren Alkyladdukte.

¹H-NMR von 123a (CDCl₃): δ = 1.02 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH-CH₃);

1.36 u. 1.39 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 2.58-2.68 (m, 1H, 1'-H); 3.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 2'-H); 3.60 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH₂-OBn); 3.72 u. 3.74 (jeweils s, 3H, CO₂CH₃); 3.89 (dd, J = 8.0 u. 2.0 Hz, 1H, 5-H); 3.98-4.06 (m, 1H, 4-H); 4.60 (s, 2H, O-CH₂Ph); 7.37 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 123a (CDCl₃): δ = 11.33 (q); 26.99 (q); 34.27 (d); 52.31 (q); 53.37 (d); 55.13 (q); 70.97 (t); 73.57 (t); 77.45 (d); 79.69 (d); 109.13 (s); 127.64 (d); 128.33 (d); 138.03 (s); 168.83 (s); 168.92 (s);

(α)_D²² = -3.0° (c = 6.23, CHCl₃)

¹H-NMR von 124a (CDCl₃): δ = 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃); 1.38 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 2.42-2.54 (m, 1H, 1'-H); 3.54-3.62 (m, 3H, 2'-H u. CH₂-OBn); 3.72 u. 3.74 (jeweils s, 3H, CO₂CH₃); 3.83 (dd, J = 9.0 u. 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.0-4.08 (m, 1H, 4-H); 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.37 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 124a (CDCl₃): δ = 13.18 (q); 27.20 (q); 37.98 (d); 52.07 (q); 53.37 (d); 55.13 (q); 71.42 (t); 73.45 (t); 77.45 (d); 79.84 (d); 109.22 (s); 127.64 (d); 128.33 (d); 138.03 (s); 168.92 (s); 169.41 (s).

(α)_D²² = -13.70° (c = 4.26, CHCl₃)

IR (Film): 3090 w, 3060 w, 3030 m (arom. CH); 2985 s, 2950 s, 2930 s, 2880 s (CH); 1750 s, 1730 s (C=O); 1610 w, 1590 w, 1495 w (arom. C=C); 1465 m; 1455 s; 1450 s; 1430 s; 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1240 s; 1210 s; 1155 s, 1085 s, 1025 s (C-O); 905 m; 860 m; 805 m; 735 s, 695 s (CH oop).

MS (70 eV, 90°C): m/e = 380 (1.1 %, M⁺); 365 (8.3 %, M⁺-CH₃); 272 (1.4 %, M⁺-BnOH); 248 (5.0 %); 201 (26.7 %); 101 (13.8 %, -(Acetonid-H)); 91 (100 %, -CH₂Ph); 65 (6.9 %); 59 (13.3 %, -CO₂CH₃); 43 (20.0 %, -C₃H₇).

4.174 mg Subst., 2.710 mg H₂O, 9.618 mg CO₂.

C₂₀H₂₈O₇ (380.44) Ber. C 63.14 H 7.42

Gef. C 62.88 H 7.27

20.4. (4R, 5R, 1'R bzw. 1'S)-4-Benzoyloxymethyl-5-(1'-butyl-2',2'-bis-(methoxycarbonyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (123/124b)

Gemäß der bei 17.6.2. beschriebenen Umsetzung wurden 2.0 g 5.5 mmol) 12, 12.0 mmol n-Butyllithium und 0.5 g (5.6 mmol) Kupfer(I)-cyanid zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung wurden 1.8 g (85 %) 123/124b als braunes Öl isoliert. Durch PSC an Kieselgel mit Ether/Petrolether = 1:4 als Fließmittel wurden die Diastereomeren getrennt.

¹H-NMR von 123b (CDCl₃): δ = 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H, -(CH₂)₃-CH₃); 1.12-1.34 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-CH₃); 1.36 u. 1.40 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.62-1.78 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₂-CH₃); 2.66 (quint, J = 6.0 Hz, 1H, CH-nBu); 3.34 u. 3.38 (jeweils s, 3H, CO₂CH₃); 3.47 (dd, ABX, J = 12.2 u. 5.0 Hz, 1H, CH₂-OBn); 3.52 (dd, ABX, J = 12.2 u. 4.4 Hz, 1H, CH₂-OBn); 4.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H, -CH(CO₂CH₃)₂); 4.10 (ddd, ABX, 1H, J = 6.5, 5.0 u. 4.4 Hz, 1H, O-CH-CH₂); 4.30 (dd, J = 6.5 u. 6.5 Hz, 1H,

O-CH-CH-nBu); 4.32 (s, 2H, CH₂Ph); 7.00-7.28 (m, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 123b (CDCl₃): δ = 13.90 (q); 22.90 (t); 26.50 (t); 26.78 u. 27.05 (jeweils q); 30.53 (t); 39.19 (d); 52.31 (q); 52.61 (q); 53.07 (d); 71.09 (t); 73.54 (t); 77.75 (d); 78.09 (d); 108.89 (s); 127.64 (d); 128.27 (d); 138.09 (s); 169.01 u. 169.35 (jeweils s).

$$(\alpha)_D^{22} = -16.0^{\circ} \quad (c = 4.55, \text{CHCl}_3)$$

¹H-NMR von 124b (CDCl₃): δ = 0.70-1.30 (m, 9H, nBu); 1.36 (s, 6H, Acetonid-CH₃); 2.35 (m, 1H, 1'-H); 3.45-3.60 (m, 3H, 2'-H u. CH₂-OBn); 3.68 (s, 6H, 2 CO₂CH₃); 3.90-4.00 (m, 2H, 4-H u. 5-H); 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.30 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 124b (CDCl₃): δ = 13.84 (q); 22.72 (t); 26.90 u. 27.05 (jeweils q); 28.68 (t); 29.68 (t); 41.83 (d); 51.92 (d); 52.07 (q); 52.28 (q); 71.09 (t); 73.48 (t); 78.72 (d); 79.05 (d); 108.98 (s); 127.24 (d); 128.30 (d); 137.94 (s); 169.16 u. 169.56 (jeweils s).

$$(\alpha)_D^{22} = -15.2^{\circ} \quad (c = 7.65, \text{CHCl}_3)$$

IR (Film): 3090 w, 3060 m, 3030 w (arom. CH); 2980 s, 2950 s, 2925 s, 2860 s (CH); 1750 s, 1730 s (C=O); 1610 w, 1590 w, 1495 w (arom. C=C); 1465 s; 1455 s; 1450 s; 1430 s; 1378 s, 1368 s (gem. CH₃); 1240 s; 1210 s; 1150 s; 1080 s; 1025 s (C-O); 905 m; 860 m; 805 w; 735 s, 695 s (CH cop).

MS (70 eV, 100°C): m/e = 422 (1.4 %, M⁺); 407 (8.6 %, M⁺-CH₃); 364 (1.3 %, M⁺-nBuH); 314 (2.3 %, M⁺-BnOH); 301 (3.4 %, M⁺-

PhCH₂OCH₂); 290 (3.4 %); 243 (9.6 %); 117 (9.9 %); 101 (53.3 %, -Acetonid-H)); 91 (100 %, -CH₂Ph); 65 (9.6 %); 59 (26.6 %, -CO₂CH₃); 43 (28.7 %, -C₃H₇).

3.759 mg Subst., 2.730 mg H₂O, 9.080 mg CO₂.

C₂₃H₃₄O₇ (422.23)

Ber. C 65.38 H 8.11

Gef. C 65.92 H 8.13

20.5. (1'R, 4R, 3R bzw. 3S)-4-(2'-Benzyloxy-1'-hydroxy-ethyl)-2-methoxycarbonyl-3-methyl-4-butanolid (129/130a)

0.65 g (1.70 mmol) 123a bzw. 124a wurden mit 5 ml 2N Schwefelsäure und 5 ml Acetonitril 1 Std. unter Rückfluß erhitzt.

Nach Standardaufarbeitung gemäß 17.5.1. wurden 0.5 g (95 %) analysenreines 129a bzw. 130a als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR von 129a (CDCl₃): δ = 1.18-1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃); 2.85-3.30 (m, 2H, CH-CH₃ u. OH); 3.55-3.80 (m, 4H, 1'-H, 2-H u. CH₂-OBn); 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.80-4.13 (m, 1H, 4-H); 4.51 (s, 2H, CH₂Ph); 7.29 (s, 5H, Phenyl-H).

¹³C-NMR von 129a (CDCl₃): δ = 12.84 (q); 15.21 (d); 37.26 (d); 52.55 u. 52.82 (jeweils q); 69.21 (d); 71.15 (t); 73.69 (t); 79.87 (d); 127.70 (d); 128.55 (d); 137.39 (s); 168.62 (s); 172.22 (s).

[α]_D²² = 64.9° (c = 2.58, CHCl₃)

¹H-NMR von 130a (CDCl₃): δ = 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃); 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CH-CH₃); 3.40-3.80 (m, 4H, 1'-H, 2-H

u. $\text{CH}_2\text{-OBn}$); 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.80-4.25 (m, 1H, 4-H);
4.51 (s, 2H, OCH_2Ph); 7.29 (s, 5H, Phenyl-H).

^{13}C -NMR von 130a (CDCl_3): δ = 13.06 (q); 16.08 (d); 35.53
(d); 52.92 u. 54.37 (jeweils q); 68.60 (d); 70.94 (t); 73.60
(t); 84.39 (d); 127.82 (d); 128.49 (d); 137.57 (s); 167.65
(s); 170.74 (s).

$(\alpha)_D^{22} = 40.0^\circ$ (c = 1.01, CHCl_3)

IR (Film): 3460 s (br. OH); 3080 w, 3055 w, 3025 m (arom. CH);
2970 s, 2950 s, 2920 s, 2860 s (CH); 1780 s (C=O-Lacton);
1740 s (C=O-Ester); 1490 (arom. C=C); 1465 m; 1455 s; 1450 s;
1435 s; 1380 w; 1360 s (CH_3); 1300 s; 1260 s; 1160 s; 1110 s;
1085 s, 1020 s (C-O); 980 s; 730 s, 690 s (CH oop).

MS (70 eV, 80°C): m/e = 308 (8.1 %, M^+); 290 (2.0 %, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$);
264 (1.3 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$); 250 (2.7 %); 217 (4.0 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$); 202
(10.1 %); 190 (12.8 %); 187 (10.1 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OBn}$); 173 (29.2 %, $\text{M}^+ - (\text{OBn} + \text{CO})$); 157 (11.4 %, $\text{M}^+ - \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OBn}$); 145 (26.7 %);
118 (23.3 %); 107 (25.1 %, $-\text{OBn}$); 91 (100 %, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); 84 (25.0 %);
69 (9.5 %); 44 (4.0 %, $-\text{CO}_2$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ Ber. 308.126 Gef. 308.126 (MS)

1.535 mg Subst., 0.920 mg H_2O , 3.534 mg CO_2 .

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (308.13) Ber. C 62.33 H 6.54

Gef. C 62.83 H 6.71

20.6. (1'R, 4R, 3R bzw. 3S)-4-(2'-Benzyloxy-1'-hydroxy-

ethyl)-2-methoxycarbonyl-3-butyl-4-butanolid (129/130b)

1.0 g (2.36 mmol) 123/124b wurden mit 5 ml 2N Schwefelsäure und 5 ml Acetonitril 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Standardaufarbeitung gemäß 17.5.1. wurden 760.0 mg (92 %) analysenreines 129/130b als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ von 129b (CDCl_3): δ = 0.75-1.50 (m, 9H, nBu); 2.80-3.40 (m, 2H, 3-H u. OH); 3.50-3.80 (m, 4H, CH_2OBn , 2-H u. 1'-H); 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.85-4.25 (m, 1H, 4-H); 4.55 (s, 2H, OCH_2Ph); 7.29 (s, 5H, Phenyl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ von 129b (CDCl_3): δ = 13.78 (q); 22.51 (t); 28.99 (t); 29.71 (d); 32.38 (t); 40.41 (d); 53.04 u. 53.25 (jeweils q); 70.06 (d); 70.97 (t); 73.67 (t); 83.57 (d); 127.58 (d); 128.49 (d); 137.57 (s); 168.35 (s); 171.13 (s).

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 30.1^\circ$ ($c = 4.22$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ von 130b (CDCl_3): ununterscheidbar von 129b.

$^{13}\text{C-NMR}$ von 130b (CDCl_3): δ = 13.78 (q); 22.66 (t); 28.99 (t); 29.99 (d); 32.23 (t); 42.74 (d); 52.01 u. 52.73 (jeweils q); 69.03 (d); 71.18 (t); 73.60 (t); 79.56 (d); 127.82 (d); 128.46 (d); 137.72 (s); 169.41 (s); 172.59 (s).

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 52.40^\circ$ ($c = 2.75$, CHCl_3)

IR (Film): 3480 s (br. OH); 3085 m, 3060 w, 3025 m (arom. CH); 2970 m, 2955 s, 2925 s, 2865 s (CH); 1780 s (C=O-Lacton); 1740 s (C=O-Ester); 1605 w, 1590 w, 1495 w (arom. C=C); 1465 s; 1455 s; 1450 s; 1435 s; 1360 s (CH_3); 1265 s; 1200 m; 1160 s;

1110 s; 1070 s, 1025 m (C=O); 735 s, 695 s (CH oop).

$C_{19}H_{26}O_6$ Ber. 350.173 Gef. 350.174 (MS)

MS (70 eV, 100°C): m/e = 350 (3.7 %, M^+); 259 (1.4 %, $M^+ - CH_2Ph$); 220 (4.8 %); 215 (5.3 %, $M^+ - (OBn + CO)$); 205 (13.8 %); 187 (5.5 %); 167 (12.2 %); 145 (9.1 %); 132 (8.7 %); 126 (9.6 %); 118 (12.6 %); 111 (13.9 %); 107 (20.0 %, $-OBn$); 91 (100 %, $-CH_2Ph$); 77 (17.5 %, $-Ph$); 69 (19.0 %); 57 (20.0 %, $-nBu$); 55 (20.0 %); 44 (22.5 %, $-CO_2$); 42 (26.0 %).

4.059 mg Subst., 2.690 mg H_2O , 9.616 mg CO_2 .

$C_{19}H_{26}O_6$ (350.18) Ber. C 65.13 H 7.48

Gef. C 64.65 H 7.42

21. DIELS-ALDER-Addition von 10a an Cyclopentadien

35.0 g (187.95 mmol) 10a und 66.1 g (1.0 mol) frisch destilliertes Cyclopentadien wurden in einem zugeschmolzenen Bombenrohr 8 Std. bei 100°C zur Reaktion gebracht. Nach Destillation wurden 44.70 g (94.3 %) 134/135a, im Verhältnis 7:1 laut ^{13}C -NMR, als farbloses Öl vom Sdp. 95°-97°/1·10⁻¹ Torr erhalten. Durch PSC an Kieselgel mit Petrolether (Siedebereich: 40°-80°C) /Ether (6:1) als Fließmittel wurden 134a u. 135a voneinander getrennt.

21.1. (5R,6S)-5-Endo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-endo-(methoxycarbonyl)-bicyclo [2.2.1.]-2-hepten (134a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.20-1.57 (m, 2H, 7a- u. 7s-H); 1.25 u. 1.40 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 2.27-2.67 (m, 1H, 5-H); 2.87-3.20 (m, 3H, 1-H, 4-H u. 6-H); 3.52-4.00 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 3.55 (s, 3H, CO_2CH_3); 6.20 (t, J = 2.0 Hz, 2H, 2-H u. 3-H).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Benzol): δ = 0.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 1.29 (s, 3H, CH_3); 1.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 1.49 (s, 3H, CH_3); 2.34 (ddd, J = 10.0, 10.0 u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.69 (dd, J = 10.0 u. 3.8 Hz, 1H, 6-H); 2.91 u. 3.20 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.20 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.72 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH_2); 3.98 (ddd, J = 10.0, 6.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH); 4.10 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH_2); 6.32 (t, J = 2.0 Hz, 2H, 2-H u. 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 25.10 u. 27.19 (jeweils q, C-11 u. C-12); 45.97, 46.22, 48.43 u. 49.21 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 48.91 (t, C-7); 51.15 (q, C-14); 69.27 (t, C-9); 77.11 (d, C-8); 107.95 (s, C-10); 135.27 u. 135.54 (jeweils d, C-2 u. C-3); 173.40 (s, C-13).

IR (Film): 3060 m, 2980 s, 2940 s, 2865 s (CH); 1730 s (C=O); 1571 w (C=C); 1450 m, 1430 s (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH_3); 1335 s; 1245 s; 1202 s; 1185 s; 1147 s; 1068 s (C-O); 1062 s; 967 m; 935 m; 910 m; 860 s; 847 s; 725 s.

$[\alpha]_D^{25} = +10.4^\circ$ (c = 6.66, CHCl_3)

MS (70 eV, 60°C): m/e = 257 (2.8 %, M^+); 237 (20.9 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 221 (20.9 %, $\text{M}^+ - \text{CO}$); 172 (27.9 %, $\text{M}^+ - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$); 186 (6.3 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$).

M⁺-Ph); 177 (4.9 %); 162 (18.2 %); 152 (13.9 %); 129 (33.5 %); 117 (31.4 %); 111 (63.6 %); 101 (16.1 %, -Acetonid); 97 (36.4 %); 91 (16.7 %); 72 (33.6 %); 66 (100 %, -C₅H₆); 59 (16.8 %, -CO₂CH₃).

4.201 mg Subst., 3.010 mg H₂O, 10.325 mg CO₂.

C₁₄H₂₀O₄ (252.31) Ber. C 66.64 H 7.99

Gef. C 67.07 H 8.02

21.2. (5S, 6R)-5-Exo-(methoxycarbonyl)-6-exo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-bicyclo (2.2.1.)-2-hepten (135a)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 u. 1.40 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 1.77 (ddd, J = 8.0, 8.0 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 2.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 2.30 (dd, J = 8.0 u. 1.8 Hz, 1H, 5-H); 2.91 u. 3.03 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.37-4.23 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃); 6.05 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H o. 3-H); 6.20 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H o. 3-H).

¹H-NMR ((D₆)Benzol): δ = 1.25 (s, 3H, CH₃); 1.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 1.38 (s, 3H, CH₃); 1.72 (ddd, J = 8.0, 8.0 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 2.15 (dd, J = 8.0 u. 1.8 Hz, 1H, 5-H); 2.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 2.78 u. 3.16 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.24 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.53 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂); 3.89 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂); 4.20 (ddd, J = 8.0, 6.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid

O-CH₃); 5.84 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H o. 3-H); 6.02 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H o. 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.29 u. 26.98 (jeweils q, C-11 u. C-12); 43.88 (t, C-7); 44.04, 44.79, 47.06 u. 47.76 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 51.58 (q, C-14); 68.84 (t, C-9); 77.08 (d, C-8); 108.37 (s, C-10); 136.63 u. 139.14 (jeweils d, C-2 u. C-3); 175.22 (s, C-13).

IR (Film): 3060 m, 2992 s, 2948 s, 2880 s (CH); 1730 s (C=O); 1570 w (C=C); 1455 m, 1432 s (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1352 s; 1325 m; 1252 s; 1238 s; 1210 s; 1180 s; 1150 s, 1060 s (C-O); 1032 s; 938 m; 897 m; 860 s; 790 m; 720 s.

[α]_D²² = 65.9° (c = 6.66, CHCl₃)

C₁₃H₁₇O₄ Ber. 237.11269 Gef. 237.112 (MS)

MS (70 eV, 80°C): m/e = 252 (0.7 %, M⁺); 237 (17.1 %, M⁺-CH₃); 221 (1.4 %, M⁺-OCH₃); 194 (10.0 %, M⁺-(CH₃)₂CO); 187 (2.5 %); 177 (3.5 %); 162 (9.2 %); 145 (3.0 %); 129 (40.0 %); 117 (26.4 %); 111 (70.0 %); 101 (20.7 %, -Acetonid); 97 (50.0 %); 91 (15.0 %); 72 (20.7 %); 66 (100 %, -C₅H₆); 59 (16.4 %, -CO₂CH₃).

4.869 mg Subst., 3.560 mg H₂O, 11.968 mg CO₂.

C₁₄H₂₀O₄ (252.31) Ber. C 66.64 H 7.99
Gef. C 67.08 H 8.18

21.3. (3S, 4R)-Endo, endo-(norbornenyl)-5-(hydroxymethyl)-
2-oxolanon (140)

Gemäß der bei 17.5.1. beschriebenen Umsetzung wurden 10.0 g (39.63 mmol) 134a mit 20 ml 2N Schwefelsäure in 50 ml Acetonitril 3 Std. bei 22°C zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung und Destillation wurden 6.86 g (96.1 %) 140 als viskoses Öl vom Sdp. 160°C (Ölbadtemperatur)/ $5 \cdot 10^{-3}$ Torr erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7a-H); 1.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7s-H); 2.25-2.80 (m, 1H, 5-H); 2.97-3.52 (m, 3H, 1-H, 4-H u. 6-H); 3.57-4.15 ((s bei 3.65 u. 3.72) m, 3H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 4.57 (q-ähnliches m, J = 6.0 Hz, 1H, O- CH); 6.12 (br. s, 2H, 2-H u. 3-H).

$^1\text{H-NMR}$ ((D_6) Benzol): δ = 0.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7a-H); 1.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7s-H); 2.26-2.54 (m, 1H, 5-H); 2.60 u. 2.98 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.34-4.18 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-OH}$ u. 6-H); 4.50 (ddd, J = 7.0, 7.0 u. 3.0 Hz, 1H, O- CH); 5.92 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H); 6.16 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 42.52, 44.52, 44.79 u. 48.03 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 53.15 (t, C-7); 62.12 (t, C-10); 82.41 (d, C-9); 135.17 u. 136.69 (jeweils d, C-2 u. C-3); 178.06 (s, C-8).

IR (Film): 3550 s (br. OH); 3060 m, 2975 s, 2940 s, 2870 s (CH); 1760 s (br. C=O); 1570 w (C=C); 1450 m; 1360 s; 1305 m; 1240 s; 1180 s; 1120 s; 1070 s (C-O); 1031 s; 1010 s; 980 s; 953 m; 900 m; 885 m; 838 m; 827 m; 810 s; 720 s.

$$(\alpha)_D^{22} = 131.1^\circ \quad (c = 6.93, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 110°C): m/e = 180 (1.1 %, M⁺); 165 (2.2 %); 161 (2.2 %); 149 (5.7 %, M⁺-CH₂OH); 136 (1.1 %, M⁺-CO₂); 115 (27.3 %, -(Butenolid + H)); 97 (9.0 %); 91 (6.8 %); 83 (10.2 %); 66 (100 %, -C₅H₆); 55 (8.0 %); 39 (14.8 %).

2.779 mg Subst., 1.670 mg H₂O, 6.766 mg CO₂.

C₁₀H₁₂O₃ (180.21)

Ber. C 66.65 H 6.71

Gef. C 66.44 H 6.72

21.4. (3S, 4R)-Endo, endo-(norbornenyl)-5-(acetoxymethyl)-
2-oxolanon (141)

Gemäß der bei 17.7.2. beschriebenen Umsetzung wurden 2.0 g (11.09 mmol) 140 in 20 ml abs. Pyridin, 2.0 g (39.20 mmol) Acetanhydrid und 30.0 mg (0.25 mmol) DMAP zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung blieben 2.36 g (96 %) kristallines 141. Umkristallisation aus Ether lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 82°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 7a-H); 1.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 7s-H); 2.06 (s, 3H, CH₃); 3.0-3.52 (m, 4H, 1-H, 4-H, 5-H u. 6-H); 4.08 (dd, ABX, J = 12.2 u. 8.2 Hz, 1H, O-CH₂); 4.30 (dd, ABX, J = 12.2 u. 3.8 Hz, 1H, O-CH₂); 4.52-4.82 (m, ABX, 1H, O-CH); 6.07-6.32 (m, 2H, 2-H u. 3-H).

¹H-NMR ((D₆)Benzol): δ = 0.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 7a-H); 1.20 (dt, J = 8.4 u. 1.8 Hz, 1H, 7s-H); 1.72 (s, 3H, CH₃); 2.20

(ddd, $J = 9.0, 8.0$ u. 4.0 Hz, 1H, 5-H); 2.39 (br. s, 1H, 4-H); 2.76 (dd, $J = 9.0$ u. 4.0 Hz, 1H, 6-H); 2.92 (br. s, 1H, 1-H); 3.94 (dd, $\underline{ABX}$, $J = 12.2$ u. 8.2 Hz, 1H, $O-\underline{CH_2}$); 4.01 (dd, $\underline{ABX}$, $J = 12.2$ u. 3.8 Hz, 1H, $O-\underline{CH_2}$); 4.19 (ddd, $\underline{ABX}$, $J = 8.2, 8.0$ u. 3.8 Hz, 1H, $O-\underline{CH_2}$); 5.69 (dd, $J = 5.5$ u. 2.7 Hz, 1H, 2-H); 6.05 (dd, $J = 5.5$ u. 3.0 Hz, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.65$ (q, C-12); 42.70, 44.64, 44.94 u. 47.67 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 53.18 (t, C-7); 63.72 (t, C-10); 78.14 (d, C-9); 134.66 u. 136.36 (jeweils d, C-2 u. C-3); 170.40 (s, C-11); 176.70 (s, C-8).

IR (KBr): 2990 s, 2970 s, 2958 s, 2908 m, 2875 m (CH); 1760 s (Lacton-C=O); 1730 (Ester-C=O); 1570 w (C=C); 1473 m; 1395 m; 1372 s; 1360 s; 1348 m; 1314 s; 1238 s; 1212 s; 1190 s; 1160 s; 1130 s; 1040 s (C-O); 1018 s; 981 m; 952 m; 921 m; 908 s; 890 s; 810 s; 762 s; 722 s; 700 m; 638 s.

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 134.5^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3)

MS (70 eV, 40°C): $m/e = 222$ (2.0 %, M^+); 180 (5.1 %); 157 (11.7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$); 97 (25.0 %); 91 (5.6 %, $-(\text{Norbornadien-H})$); 83 (5.1 %, $-(\text{C}_5\text{H}_6 + \text{CH}_2\text{OAc})$); 66 (100 %, $-\text{C}_5\text{H}_6$); 43 (25.0 %, $-\text{CH}_3\text{CO}$).

3.370 mg Subst., 1.870 mg H_2O , 8.015 mg CO_2 .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222.24)	Ber. C	64.85	H	6.35
	Gef. C	64.90	H	6.21

21.5. (5R, 6R)-5-Endo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-

exo-(hydroxycarbonyl)-bicyclo (2.2.1.)-2-hepten (136)

5.0 g (19.81 mmol) 134a wurden mit 3.5 g (62.38 mmol) KOH in 60 ml Methanol 53 Std. bei 22°C gerührt. Nach Standardaufarbeitung gemäß 15.1.2. konnten 4.13 g (87.5 %) kristallines 136 isoliert werden. Umkristallisation aus Petrolether (Siedebereich: 40°-80°C) erbrachte farblose, diastereomerenreine Kristalle vom Schmp. 66°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 u. 1.42 (jeweils s, 3H, Acetonid-CH₃); 1.45-1.82 (m, 3H, 7a-, 7s- u. 5-H o. 6-H); 2.32-2.57 (m, 1H, 5-H o. 6-H); 3.07 (br. s, 2H, 1-H u. 4-H); 3.32-4.02 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 6.15 (t, J = 2.0 Hz, 2H, 2-H u. 3-H); 10.32 (br. s, 1H, Carbonsäure-H).

¹H-NMR ((D₆)Benzol): δ = 1.30 (s, 3H, CH₃); 1.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 1.40 (s, 3H, CH₃); 1.48 (dd, J = 5.2 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 1.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 2.50 (ddd, J = 10.0, 5.2 u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.95 u. 3.09 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.37 (ddd, J = 10.0, 6.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH); 3.78 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂); 3.85 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂); 5.86 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H o. 3-H); 6.08 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, 2-H o. 3-H); 10.49 (br. s, 1H, CO₂H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.74 u. 26.95 (jeweils q, C-11 u. C-12); 44.55, 46.34, 46.94 u. 48.15 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 47.16 (t, C-7); 68.33 (t, C-9); 79.14 (d, C-8); 108.97 (s,

C-10); 135.96 u. 136.39 (jeweils d, C-2 u. C-3); 180.18 (s, C-13).

IR (Film): 3300-2500 s (br. OH); 1730 s, 1700 s (C=O); 1565 w (C=C); 1450 m, 1410 m (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1330 s; 1250 s; 1208 s; 1150 s, 1068 s (C-O); 910 m; 848 s; 720 s.

$(\alpha)_D^{22} = -71.9^\circ$ (c = 2.0, CHCl₃)

MS (70 eV, 90°C): m/e = 238 (1.7 %, M⁺); 223 (15.4 %, M⁺-CH₃); 180 (10.1 %, M⁺-(CH₃)₂CO); 172 (4.5 %, M⁺-C₅H₆); 163 (9.4 %); 157 (7.0 %); 137 (4.5 %, M⁺-Acetonid); 117 (15.7 %); 101 (9.0 %, -Acetonid); 97 (17.1 %); 91 (15.0 %); 72 (17.5 %); 66 (100 %, -C₅H₆); 59 (14.0 %, -(Aceton + H)); 43 (40.2 %).

Kristalldaten: C₁₃H₁₈O₄, M = 238.28, Raumgruppe P2₁2₁2₁;
a = 10.18(1), b = 12.297(8), c = 19.50(3) Å. α = β = γ = 90°,
V = 2441 Å³, Z = 8, D_{ber.} = 1.30 gcm⁻³, F(000) = 1024.

Die Intensitätsdaten wurden bei -22°C gesammelt; λ(Mo-K_α)
0.71069 Å, Graphitmonochromator, ω-Scan, 2.0° < ω° < 29.3° min⁻¹,
2 < 2θ < 45°. Von insgesamt 1841 Reflexen wurden 1547 Reflexe mit
I ≥ 2σ(I) zur Strukturlösung und Verfeinerung benutzt. Die Ver-
feinerung konvergierte bei R₁ = 0.074 und R_w = 0.076.

4.330 mg Subst., 2.890 mg H₂O, 10.428 mg CO₂.

C ₁₃ H ₁₈ O ₄ (238.28)	Ber. C	65.53	H	7.61
	Gef. C	65.72	H	7.47

Veresterung von 136 mit etherischem Diazomethan lieferte 132
(Daten: s. 22.1.).

22. DIELS-ALDER-Addition von 9a an Cyclopentadien

Gemäß der bei 21. beschriebenen Umsetzung wurden 9a und frisch destilliertes Cyclopentadien zur Reaktion gebracht. Nach Destillation wurden 89.6 % 132/133, im Verhältnis 1.5:1 laut ^{13}C -NMR, als farbloses Öl vom Sdp. $97^{\circ}\text{--}99^{\circ}\text{C}/1\cdot 10^{-1}$ Torr erhalten. Durch PSC an Kieselgel mit Petrolether (Siedebereich: $40^{\circ}\text{--}80^{\circ}\text{C}$)/Ether (5:1) als Fließmittel wurden 132 u. 133 voneinander getrennt.

22.1. (5R, 6R)-5-Endo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-exo-(methoxycarbonyl)-bicyclo (2.2.1.)-2-hepten (132)

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.20 u. 1.40 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 1.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 1.65 (dd, J = 5.2 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 2.42 (ddd, J = 10.0, 5.2 u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.87-3.22 (m, 2H, 1-H u. 4-H); 3.30-4.12 (m, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3); 6.12 (q, J = 2.0 Hz, 2H, 2-H u. 3-H).

^1H -NMR ((D_6) Benzol): δ = 1.22 u. 1.42 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 1.51 (dd, J = 5.2 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 1.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 2.48 (ddd, J = 10.0, 5.2 u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.94 u. 3.12 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.36 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.42 (ddd, J = 10.0,

7.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH); 3.73 (dd, J = 8.0 u. 7.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂); 3.86 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O-CH₂); 5.97 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, olef. H); 6.12 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, olef. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.83 u. 26.98 (jeweils q, C-11 u. C-12); 44.55, 46.28, 47.00 u. 48.22 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 47.13 (t, C-7); 51.79 (q, C-14); 68.51 (t, C-9); 79.17 (d, C-8); 108.76 (s, C-10); 135.93 u. 136.42 (jeweils d, C-2 u. C-3); 175.28 (s, C-13).

IR (Film): 3060 m, 2980 s, 2940 s, 2875 s (CH); 1735 s (C=O); 1568 w (C=C); 1450 s, 1431 s (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH₃); 1332 s; 1245 s; 1208 s; 1187 s; 1157 s; 1070 s (C-O); 1031 m; 910 w; 850 s; 730 s;

$[\alpha]_D^{22} = -43.1^\circ$ (c = 6.66, CHCl₃)

MS (70 eV, 100°C): m/e = 252 (0.9 %, M⁺); 237 (7.4 %, M⁺-CH₃); 221 (0.9 %, M⁺-OCH₃); 194 (9.3 %, M⁺-(CH₃)₂CO); 187 (2.3 %); 186 (2.3 %, M⁺-C₅H₆); 177 (4.2 %); 162 (4.1 %); 151 (4.2 %); 129 (10.2 %); 117 (23.1 %); 111 (9.7 %); 101 (5.5 %, -Acetonid); 97 (13.9 %); 72 (16.2 %); 66 (100 %, -C₅H₆); 59 (13.4 %, -CO₂CH₃); 43 (46.3 %).

3.787 mg Subst., 2.670 mg H₂O, 9.208 mg CO₂.

C₁₄H₂₀O₄ (252.31)

Ber. C 66.64 H 7.99

Gef. C 66.36 H 7.89

22.2. (5R,6R)-5-Endo-(methoxycarbonyl)-6-exo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-bicyclo[2.2.1.]-2-hepten (133)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 1.36 u. 1.41 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 1.87 (ddd, J = 8.0, 5.2 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 2.42 (dd, J = 5.2 u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.97 u. 3.12 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.52-4.17 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H, Acetonid-Gerüst-H); 3.60 (s, 3H, CO_2CH_3); 5.97 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, olef. H); 6.18 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, olef. H).

$^1\text{H-NMR}$ ((D_6) Benzol): δ = 1.30 u. 1.43 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7s-H); 2.18 (dd, J = 5.2 u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7a-H); 2.51 (ddd, J = 8.0, 5.2 u. 1.8 Hz, 1H, 6-H); 2.82 u. 2.92 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.28 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.58 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH_2); 4.08 (dd, J = 8.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH_2); 4.25 (ddd, J = 8.0, 6.0 u. 6.0 Hz, 1H, Acetonid O- CH); 5.87 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, olef. H); 6.06 (dd, J = 5.5 u. 3.0 Hz, 1H, olef. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 25.83 u. 26.80 (jeweils q, C-11 u. C-12); 44.64, 45.64, 47.06 u. 47.43 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 45.91 (t, C-7); 51.40 (q, C-14); 68.66 (t, C-9); 79.17 (d, C-8); 108.82 (s, C-10); 134.30 u. 138.29 (jeweils d, C-2 u. C-3); 173.64 (s, C-13).

IR (Film): 3060 m, 2980 s, 2945 s, 2875 s (CH); 1735 s (C=O); 1570 w (C=C); 1450 s, 1430 s (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem.

CH₃); 1330 s; 1292 m; 1276 s; 1250 s; 1210 s; 1155 s; 1104 m;
1068 s (C=O); 1018 s; 981 m; 904 m; 865 s; 848 s; 790 m; 720 s.

$$(\alpha)_D^{22} = -14.2^\circ \quad (c = 7.16, \text{CHCl}_3)$$

MS (70 eV, 50°C): m/e = 252 (2.8 %, M⁺); 237 (20.4 %, M⁺-CH₃);
221 (5.5 %, M⁺-OCH₃); 194 (36.4 %, M⁺-(CH₃)₂CO); 186 (10.5 %, M⁺-C₅H₆);
177 (7.7 %); 162 (11.6 %); 152 (5.5 %); 129 (25.9 %); 117 (54.7 %); 111 (40.9 %);
101 (16.0 %, -Acetonid); 97 (63.5 %); 72 (45.8 %); 66 (100 %, -C₅H₆); 59 (26.5 %, -CO₂CH₃);
43 (42.9 %).

4.336 mg Subst., 3.130 mg H₂O, 10.648 mg CO₂.

C₁₄H₂₀O₄ (252.31) Ber. C 66.64 H 7.99

Gef. C 67.02 H 8.08

22.3. 136 aus 133

Hydrolyse von 133 mit KOH/Methanol lieferte 136 (Daten: s. 21.5.).

22.4. (5R ,6R)-5-Endo-(formyl)-6-exo-(methoxycarbonyl)-bi-
cyclo{2.2.1.}-2-hepten (143)

1.0 g (3.96 mmol) 132 wurden mit 0.93 g (4.35 mmol) Natriumperjodat (FLUKA, p.a.) in 15 ml THF und 4.5 ml 2N Schwefelsäure 24 Std. bei 22°C gerührt. Nach Standardaufarbeitung gemäß 15.1.4.2. blieben 0.68 g (95 %) 143 als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.47$ (dd, $J = 9.0$ u. 1.5 Hz, 1H , 7s-H); 1.67 (dd, $J = 9.0$ u. 1.1 Hz, 1H , 7a-H); 2.62 - 2.80 (m, 1H , 6-H); 3.10 - 3.25 (m, 1H , 4-H); 3.28 (br. s, 1H , 1-H); 3.35 (m, 1H , 5-H); 3.67 (s, 3H , CO_2CH_3); 6.02 (dd, $J = 5.6$ u. 2.7 Hz, 1H , 2-H); 6.20 (dd, $J = 5.6$ u. 3.1 Hz, 1H , 3-H); 9.47 (s, 1H , Al-dehyd-H).

IR (Film): 3060 w, 2978 s, 2950 s, 2870 m (CH); 1725 s (C=O); 1568 w (C=C); 1432 s; 1360 m; 1330 s; 1292 m; 1258 s; 1190 s; 1118 m; 1070 m; 1020 m; 920 m; 874 m; 725 s.

$(\alpha)_D^{22} = -70.2^\circ$ ($c = 6.33$, CHCl_3)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ Ber. 180.07864 Gef. 180.079 (MS)

MS (70 eV, 60°C): $m/e = 180$ (2.8% , M^+); 152 (6.9% , $\text{M}^+ - \text{CO}$); 151 (8.4% , $\text{M}^+ - \text{CHO}$); 149 (7.9% , $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 148 (10.3% , $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$); 121 (18.6% , $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$); 119 (13.5%); 115 (13.0%); 114 (8.9% , $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6$); 103 (5.1%); 91 (17.7% , $\text{M}^+ - (\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{CHO})$); 83 (21.9%); 77 (9.3%); 71 (19.5%); 66 (100% , $-\text{C}_5\text{H}_6$); 55 (15.8%); 39 (21.9%); 29 (10.3% , $-\text{CHO}$).

3.776 mg Subst., 2.300 mg H_2O , 9.182 mg CO_2 .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (180.21) Ber. C 66.65 H 6.71
Gef. C 66.37 H 6.82

22.5. (5R, 6R)-5-Endo-(hydroxycarbonyl)-6-exo-(methoxycarbonyl)-bicyclo [2.2.1.]-2-hepten (144)

"Jones"-Oxidation von 143 gemäß 15.5. lieferte 144.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.45$ (dd, $J = 9.0$ u. 1.5 Hz, 1H , 7s-H); 1.62 (dd, $J = 9.0$ u. 1.1 Hz, 7a-H); 2.62 (dd, $J = 4.4$ u. 1.7 Hz, 1H , 6-H); 3.11 (br. s, 1H , 4-H); 3.27 (br. s, 1H , 1-H); 3.38 (dd, $J = 4.4$ u. 3.8 Hz, 1H , 5-H); 3.67 (s, 3H , CO_2CH_3); 6.07 (dd, $J = 5.6$ u. 2.7 Hz, 1H , 2-H); 6.22 (dd, $J = 5.6$ u. 3.1 Hz, 1H , 3-H); 9.67 (br. s, 1H , Carbonsäure-H).

$(\alpha)_\text{D}^{22} = -100.9^\circ$ ($c = 6.33$, CHCl_3)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ Ber. 196.07356 Gef. 196.075 (MS)

22.6. (5R, 6R)-5-Endo-6-exo-(biscarbomethoxy)-bicyclo(2.2.1.)-2-hepten (146)

Veresterung von 144 mit etherischem Diazomethan lieferte 146.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.46$ (dd, $J = 8.8$ u. 1.5 Hz, 1H , 7s-H); 1.62 (dd, $J = 8.8$ u. 1.1 Hz, 1H , 7a-H); 2.69 (dd, $J = 4.4$ u. 1.7 Hz, 1H , 6-H); 3.12 (br. s, 1H , 4-H); 3.26 (br. s, 1H , 1-H); 3.38 (dd, $J = 4.4$ u. 3.8 Hz, 1H , 5-H); 3.58 (s, 3H , $5\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 3.66 (s, 3H , $6\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 6.07 (dd, $J = 5.6$ u. 2.7 Hz, 1H , 2-H); 6.27 (dd, $J = 5.6$ u. 3.1 Hz, 1H , 3-H).

$^1\text{H-NMR}$ ((D_6) Benzol): $\delta = 1.27$ (dd, $J = 8.8$ u. 1.5 Hz, 1H , 7s-H); 1.57 (dd, $J = 8.8$ u. 1.1 Hz, 1H , 7a-H); 2.87 (dd, $J = 4.4$ u. 1.7 Hz, 1H , 6-H); 2.97 (br. s, 1H , 4-H); 3.10 (br. s, 1H , 1-H); 3.25 (s, 3H , $5\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 3.34 (s, 3H , $6\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 3.47 (dd, $J = 4.4$ u. 3.8 Hz, 1H , 5-H); 5.98 (br. s, 2H , 2-H u. 3-H).

$(\alpha)_\text{D}^{22} = -96.2^\circ$ ($c = 5.86$, CHCl_3)

23. DIELS-ALDER-Addition von 10b an Cyclopentadien

Gemäß der bei 21. beschriebenen Umsetzung wurden 40.0 g (199.77 mmol) 10b und 66.1 g (1.0 mol) frisch destilliertes Cyclopentadien zur Reaktion gebracht. Nach Destillation wurden 48.47 g (91.1 %) 134/135b, im Verhältnis 11.1:1 laut ^{13}C -NMR (verglichen wurden die Signale des C-13), als farbloses Öl vom Sdp. $99^{\circ}\text{--}100^{\circ}\text{C}/1\cdot 10^{-1}$ Torr erhalten.

(5R, 6S)-5-Endo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-endo-(ethoxycarbonyl)-bicyclo (2.2.1.)-2-hepten (134b) und

(5S, 6R)-5-Exo-(ethoxycarbonyl)-6-exo-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-bicyclo (2.2.1.)-2-hepten (135b)

^1H -NMR von 134b (CDCl_3): $\delta = 1.07\text{--}1.75$ (m, 2H, 7s- u. 7a-H); 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.28 u. 1.45 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 2.32-2.70 (t-ähnliches m, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H); 2.87-3.25 (m, 3H, 1-H, 4-H u. 6-H); 3.55-4.35 (m mit scharfer Feinstruktur, 5H, Acetonid-Gerüst-H u. $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H, 2-H u. 3-H).

^1H -NMR von 134b ((D_6) Benzol): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.05 (s, $J = 7.5$ Hz, 1H, 7a-H); 1.28 u. 1.47 (jeweils s, 3H, Acetonid- CH_3); 1.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 7s-H); 2.35 (dd, $J = 8.0, 8.0$ u. 3.8 Hz, 1H, 5-H); 2.75 (dd, $J = 8.0$ u. 3.8 Hz, 1H, 6-H); 2.95 u. 3.20 (jeweils br. s, 1H, 1-H u. 4-H); 3.62-4.25 (m mit scharfer Feinstruktur, 5H, Acetonid-

Gerüst-H u. $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.27 (t, J = 2.0 Hz, 2H, 2-H u. 3-H).

^{13}C -NMR von 134b (CDCl_3): δ = 14.20 (q, C-15); 25.14 u. 27.26 (jeweils q, C-11 u. C-12); 46.13, 46.31, 47.00 u. 49.31 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 48.34 (t, C-7); 59.91 (t, C-14); 69.39 (t, C-9); 77.14 (d, C-8); 107.82 (s, C-10); 135.24 u. 135.54 (jeweils d, C-2 u. C-3); 172.61 (s, C-13).

^{13}C -NMR von 135b (CDCl_3): δ = 14.20 (q, C-15); 25.86 u. 27.01 (jeweils q, C-11 u. C-12); 43.88, 44.07, 44.61 u. 44.85 (jeweils d, C-1, C-4, C-5 u. C-6); 47.88 (t, C-7); 60.30 (t, C-14); 68.90 (t, C-9); 79.26 (d, C-8); 108.58 (s, C-10); 136.42 u. 136.66 (jeweils d, C-2 u. C-3); 174.31 (s, C-13).

IR (Film): 3060 w, 2979 s, 2930 s, 2900 m, 2865 s (CH); 1735 s (C=O); 1570 w (C=C); 1450 s (CH Def.); 1380 s, 1370 s (gem. CH_2); 1335 s; 1250 s; 1205 s; 1178 s; 1148 s; 1110 m; 1090 m; 1070 s (C-O); 1033 s; 908 m; 842 s; 720 s.

134b:135b = 11.1:1 : $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 23.4^\circ$ (c = 8.16, CHCl_3)

MS (70 eV, 80°C): m/e = 266 (1.2 %, M^+); 251 (4.8 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 221 (6.1 %, $\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$); 208 (8.0 %); 165 (5.6 %, $\text{M}^+ - \text{Acetonid}$); 162 (6.8 %); 143 (17.2 %); 125 (12.0 %); 101 (10.1 %, -Acetonid); 97 (35.3 %); 72 (17.6 %); 66 (100 %, $-\text{C}_5\text{H}_6$); 43 (41.3 %).

4.445 mg Subst., 3.310 mg H_2O , 11.060 mg CO_2 .

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (266.34) Ber. C 67.64 H 8.33

gef. C 67.90 H 8.33

ZUSAMMENFASSUNG

1. Der durch Criegee-Spaltung aus 1,2,5,6-Diaceton-D-mannit gewonnene Di-O-Isopropylidenglycerinaldehyd 8 reagiert mit Carboalkoxymethylentriphenylphosphoranen (14) zu den (E)/(Z)-isomeren Acrylestern 9/10. Die Wittig-Reaktion erweist sich als sehr stark vom Medium abhängig. In Methylenchlorid verläuft die Reaktion völlig unselektiv. Führt man aber die Umsetzung von 8 mit 14 in Methylenchlorid unter Zusatz katalytischer Mengen Essigsäure durch, so erhält man 9/10 im Mengenverhältnis $> 94:6$ ⁹⁸. In säure-freiem Methanol kehrt sich das Isomerenverhältnis nahezu um (9:10 $\approx$ 12:88).
2. Durch Horner-Reaktion mit 8 entsteht ausschließlich das trans- bzw. (E)-Produkt 9.
3. Die Reduktion von 9/10 mit H_2/Pd oder Diimin gelang zwar mit guter Ausbeute, war jedoch stets von Racemisierung begleitet.
4. Die saure Hydrolyse der cis-Acrylsäurederivate 10a und 10b liefert mit nahezu quantitativer Ausbeute das optisch reine Butenolid 25.
5. Die Addition von Dimethylmethylentriphenylphosphoran an chirale Acrylester vom Typ 9 verläuft bei $-78^\circ C$ enantio-

und diastereoselektiv (ee bzw. de $\geq$ 96 %) zu den (1R,3R)-konfigurierten Cyclopropan-carbonsäureestern 66/67b,c u. d.⁹⁸

6. Der einstufige Abbau der Acetonid-Seitenkette in 66 mit Perjodat in Schwefelsäure/THF liefert optisch reine Caronaldehydsäure bzw. ihre Ester. Diese Synthesebausteine spielen eine Schlüsselrolle in der Pyrethroidsynthese, da aus ihnen jede Pyrethroidsäure mit einer substituierten 3-Vinylgruppe herstellbar ist.
7. Bei der Addition chiraler Carboalkoxycarbanoide an 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methyl)-1-propen (84) findet die C-C-Verknüpfung in einigen Fällen unter doppelter asymmetrischer Induktion statt. Im System Diazoessigsäure-1-menthylester/84 beträgt der Enantiomerenüberschuß (ee) bis zu 40 %.
8. Die Addition von Diazoessigsäure-tert.-butylester an 84 liefert hingegen trans-konfigurierte Cyclopropan-carbonsäureester 66/67d mit einem ee von lediglich 11 %.
9. Bei der Addition von Organometallen an 8 sind die Übergangszustände A (Cram-Felkin-Anh-Modell) und B (cyclisches-Cram-Modell) denkbar, die zu den Produkten 87 und 88 führen. In der Regel wird A bevorzugt und es bildet sich überwiegend das erythro-Produkt 87 (Tab. 10, 11 u. 12). Ein Alternativweg zu Derivaten des Typs 87/88 besteht in der basenkatalysierten 1,4-Addition von Alkoholen an Acryl-

- ester 9/10 (Tab. 13)⁹⁹. Da auch hier das Cram-Felkin-Anh-Modell A befolgt wird, entsteht nunmehr das threo-Produkt 88. Bei -78°C verläuft die Reaktion kinetisch kontrolliert und liefert ein Verhältnis von 87:88 = < 5: > 95.
10. Cuprate vom allgemeinen Typ $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ (Lipshutz-Cuprate) addieren sich bei -78°C an die Acrylester 9/10 stereoselektiv. Die C-C-Verknüpfung verläuft mit einem de von 62 %.
 11. Bei der Addition von Cupraten an das γ -substituierte Butenolid 11 greift das Organometall-Derivat ausschließlich trans zum 5-Substituenten an.
 12. Beim chiralen Olefin 12, einem doppelt aktivierten Michael-System (Analogsystem zu 9/10), verläuft die 1,4-Addition von Alkoholen und Cupraten in glatter Reaktion, doch nahezu unselektiv. Im Falle der Alkohol-Addition unterliegt die Reaktion thermodynamischer Reaktionskontrolle.
 13. Bei der asymmetrisch induzierten Cycloaddition von Cyclopentadien (131) an die prochirale Doppelbindung in 9/10 kommt zum Problem der diastereofacialen Steuerung das Problem der exo-endo-Selektivität, sodaß insgesamt 4 diastereomorphe Übergangszustände unterschieden werden können. 10a bzw. 10b und 131 vereinigen sich zu nur 2 isomeren Cycloaddukten, die im Falle von 10b im Verhältnis 11:1 gebildet werden. 9a und 131 vereinigen sich dagegen nahezu unselektiv. Unabhängig von der (E)/(Z)-Geometrie des Acryl-

esters folgen die Additionen im Sinne des Cram-Übergangszustandes. Endo-Selektivität ist jedoch nur beim (Z)-Ester vorhanden.¹⁰⁰

Literaturverzeichnis

1. K. Drauz, A. Kleemann und J. Martens, *Angew. Chem.* 94, 590 (1982).
2. a) W. Lenz, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 123, 228 (1965).
b) G. Schreiber, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 108, 675 (1968).
3. a) G. Blaschke, *Arzneim.-Forsch.* 29 (II), 1640 (1979).
b) G. Blaschke, *Angew. Chem.* 92, 14 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 13 (1980).
4. G. Quinkert und H. Stark, *Angew. Chem.* 95, 651 (1983).
5. D. Seebach und H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn.* 24, 416 (1976).
6. S. B. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 827 (1952).
7. M. E. Connolly, F. Kersting und T. Dollery, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19, 203 (1976).
8. M. E. Jung und T. J. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 6304 (1980).
9. G. Stork und T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1275 (1977).
10. E. J. Corey und J. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 4618 (1981).
11. R. W. Hoffmann, A. Endersfelder und H.-J. Zeiß, *Carbohydr. Res.*, im Druck; vgl. auch R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94, 569 (1982).
12. S. Danishefsky, S. Kobayashi und J. F. Kerwin, *J. Org. Chem.* 47, 1981 (1982).
13. J. Jurczak, T. Bauer, S. Filipek, M. Tkacz und K. Zygo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 540.
14. V. Jäger und R. Schohe, *Tetrahedron* 40, 2199 (1984).
15. H. O. L. Fischer und E. Baer, *Helv. Chim. Acta* 17, 622 (1934);

- J. Biol. Chem. 128, 463 (1939).
16. O. Isler und H. Guttman, *Helv. Chim. Acta* 40, 1247 (1957).
17. a) G. Kosolapoff, "Organophosphorus Compounds", Wiley, New York, N. Y. , Kap. 7 (1950).
b) P. C. Crofts, *Q. Rev. Chem. Soc.* 12, 341 (1958).
18. a) J. Thiele, *Ann.* 271, 127 (1892).
b) J. W. Hamersma und E. J. Snyder, *J. Org. Chem.* 30, 3985 (1965).
19. a) P. Camps, J. Cardellach, R. M. Ortuno und O. Ponsati, *Tetrahedron* 38, 2395 (1982).
b) P. M. Boll, *Acta Chem. Scand.* 22, 3245 (1968).
20. M. Taniguchi, K. Koga und S. Yamada, *Tetrahedron* 30, 3547 (1974).
21. A. Asahani und S. Fujita, *Acta Phytochem.* 1, 7 (1922).
22. H. Staudinger und L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7, 177, 201, 212, 236, 245 und 377 (1924).
23. H. Staudinger und L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7, 448 (1924).
24. a) J. Farkas, P. Kourim und F. Sorm, *Chem. Listy* 52, 688 (1958).
b) J. Farkas, P. Kourim und F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 2230 (1959).
25. a) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman und J. T. Stevenson, *Nature* 246, 169 (1973).
b) D. Arlt, M. Jautelat und R. Lantzsch, *Angew. Chem.* 93, 719 (1981); *Int. Ed. Engl.* 20, 703 (1981).
26. M. Elliott et al., *J. Sci. Food Agric.* 5, 509 (1954).
27. a) M. Elliott et al., *J. Sci. Food Agric.* 5, 509 (1954).
b) Y. Okuno, T. Masachika, H. Takeda und N. Itaya, DOS 2432951 (1975), Sumitomo Chem. Co..

28. a) A. Bader, *Aldichimica Acta* 9, 49 (1976).
b) M. Elliott et al., *Nature* 248, 710 (1974).
29. H. Staudinger und L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7, 177 (1924).
30. M. Matsui und F. Horiuchi, *Jap. Pat.-Anm.* 005772 (1974);
Chem. Abstr. 83, 10504 (1975).
31. M.-J. de Vos und A. Krief, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 4282 (1982).
32. M. Schneider, N. Engel und H. Boensmann, *Angew. Chem.* 96,
52 (1984).
33. I. J. Jakovac, H. B. Goodbrand, K. P. Lok und J. B. Jones,
J. Am. Chem. Soc. 104, 4659 (1982).
34. M. Matsui, H. Yoshioka, H. Sakamoto, Y. Yamada und T. Kita-
hara, *Agric. Biol. Chem.* 29, 784 (1965); 31, 33, 1143 (1967).
35. R. Sobti und S. Dev, *Tetrahedron* 30, 2927 (1974).
36. a) P. A. Verbrugge, P. A. Kramer, J. van Berkel und H. C.
Kelderman, *Eur. Pat.* 2850 (1979), *Shell Int. Res.*..
b) S. A. Roman, *DOS* 2942618 (1980), *Shell Int. Res.*..
37. S. A. Roman, *US-Pat.* 4132717 (1979) und 4156692 (1979), beide
Shell Oil Comp...
38. T. Matsuo, K. Mori und M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* 1976
(1979).
39. T. Aratani, Y. Yoneyoshi und T. Nagase, *Tetrahedron Lett.*
2599 (1977).
40. M. Franck-Neumann, D. Martina und M. P. Heitz, *Tetrahedron*
Lett. 3493 (1982).
41. M. J. de Vos und A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 24, 103 (1983).
42. J. Martel, *DOS* 1935386 (1970), *Roussel-Uclaf*.
43. A. Krief, *DOS* 2615160 (1976), *Roussel-Uclaf*; M. J. de Vos,

- L. Hevesi, P. Bayet und A. Krief, Tetrahedron Lett. 3911, (1976).
44. T. Sasaki, S. Eguchi, M. Ohno und T. Umemura, J. Org. Chem. 38, 4095 (1973).
45. a) M. Elliott, N. F. Janes und D. A. Pulman, DOS 2439177 (1975), NRCD.
b) M. Elliott, N. F. Janes, P. H. Needham und D. A. Pulman, Nature 244, 456 (1973).
c) T. Sugiyama, A. Kobayashi und K. Yamashita, Agric. Biol. Chem. 36, 565 (1972).
46. J. A. Dale, G. L. Dull und H. S. Mosher, J. Org. Chem. 34, 2543 (1969).
47. H. J. Bestman in "Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie" (Herausgeber W. Foerst), Band V, S. 41, Verlag Chemie, Weinheim 1967.
48. P. Camarella, N. G. Roudan, M. N. Paddon-Row und K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 103, 2438 (1981).
49. J. Mulzer und A. Chucholowski, Angew. Chem. 94, 787 (1982).
50. Ein anderes chirales Fumaraldehydester-Äquivalent beschreiben A. Asami und T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1979, 569.
51. M. Elliott, N. F. Janes und D. A. Pulman, US-Pat. 3922269 (1975), NRDC.
52. a) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham und D. A. Pulman, Pestic. Sci. 1976, 492.
b) S. A. Roman und S. B. Soloway, Eur. Pat. 5882 (1979), Shell Int. Res..
c) M. Elliott und N. F. Janes, Chem. Soc. Rev. 8, 473 (1979).
53. Beilstein, E III, Band 9, S. 210.
54. a) V. Dave und E. N. Warnhoff, Org. React. 18 (1970).
b) W. Kirmse, "Carbene Chemistry", 2nd ed., Academic Press,

New York, 1971, S. 310.

55. W. R. Moser, J. Am. Chem. Soc. 91, 1135, 1141 (1969).
56. a) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti und R. Noyori, Tetrahedron 24, 3655 (1968).
b) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya und R. Noyori, Tetrahedron Lett., 5239 (1966).
c) T. Aratani, Y. Yoneyoshi und T. Negase, Tetrahedron Lett., 1707 (1975).
57. U. Schöllkopf und P. Markusch, Liebigs Ann. Chem. 753, 143 (1971).
58. K. Mori, T. Takigawa und T. Matsuo, Tetrahedron 35, 933 (1979).
59. a) H. O. House und C. J. Blankley, J. Org. Chem. 33, 53 (1968).
b) P. E. Krieger und J. A. Landgrebe, J. Org. Chem. 43, 4447 (1978).
60. Chem. Abstr. 47, 3247 (1953).
61. G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh und J. M. Williams, J. Carbohydr. Chem 3 (2), 125 (1984).
62. K. Mori, Tetrahedron 32, 1979 (1976).
63. J. Mulzer und A. Angermann, Tetrahedron Lett., 2843 (1983).
64. S. Hagem, T. Anthousen und L. Kilaas, Tetrahedron 35, 2583 (1979).
65. D. J. Walton, Can. J. Chem. 45, 2921 (1967).
66. D. Horton, J. B. Hughes und J. K. Thomson, J. Org. Chem. 33, 728 (1968).
67. T. Mukaiyama, M. Yamaguchi und J.-I. Kata, Chem. Lett., 1505 (1981).
68. T. Shono, H. Ohmizu und N. Kise, Tetrahedron Lett., 4801 (1982).

69. K. Heyns und K. M. Grönn, Tetrahedron Lett., 2861 (1978).
70. a) J.-C. Depezay und Y. Le Merrer, Carbohydr. Res. 83, 51 (1980).
b) J.-C. Depezay und Y. Le Merrer, Tetrahedron Lett., 2865 (1978).
71. T. Harada und T. Mukaiyama, Chem. Lett., 1109 (1981).
72. a) M. Yamaguchi und T. Mukaiyama, Chem. Lett., 1005 (1981).
b) M. Yamaguchi und T. Mukaiyama, Chem. Lett., 237 (1982).
73. C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White und D. van Derver, J. Org. Chem. 45, 3846 (1980).
74. M. Murakami und T. Mukaiyama, Chem. Lett., 241 (1982).
75. M. Murakami und T. Mukaiyama, Chem. Lett., 1271 (1982).
76. H. Matsunga, T. Sakamaki, H. Nagaoka und Y. Yamada, Tetrahedron Lett. 24, 3009 (1983).
77. Übersichten: a) D. A. Evans, J. V. Nelson und T. R. Taber, Topics in Stereochem. 13, 1 (1983).
b) C. H. Heathcock in "Asymmetric Synthesis", Vol. 2, Hrsg. J. D. Morrison, Academic Press, New York (1983).
c) R. W. Hoffmann, Angew. Chem. 94, 569 (1982).
78. M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Ichikawa, K. Fuji und E. Fujita, Chem. Lett., 97 (1979).
79. a) B. H. Lipshutz, Tetrahedron Lett. 24, 127 (1983).
b) B. H. Lipshutz und R. S. Wilhelm, J. Am. Chem. Soc. 103, 7672 (1981).
80. a) Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara und K. Maruyama, J. Org. Chem. 47, 119 (1982).
b) Y. Yamamoto und K. Maruyama, J. Am. Chem. Soc. 100, 3240 (1978).
81. H. G. Posner, Org. React. 19, 1 (1972).

82. a) M. Suzuki, T. Suzuki, T. Kawagishi und R. Noyori, Tetrahedron Lett. 21, 1247 (1980).
b) M. Suzuki, T. Kawagishi, T. Suzuki und R. Noyori, Tetrahedron Lett. 23, 4057 (1982).
83. R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. 100, 1802 (1967).
84. a) B. A. Murrer, J. M. Brown, P. A. Chaloner, P. N. Nicholson und D. Parker, Synthesis, 350 (1979).
b) E. Hungerbühler und D. Seebach, Helv. Chim. Acta 64, 687 (1981).
85. T. Mukaiyama, K. Suzuki und T. Yamada, Chem. Lett., 929 (1982).
86. D. B. Denney und T. Ross, J. Org. Chem. 27, 998 (1962).
87. W. Lehnert, Tetrahedron Lett. 54, 4723 (1970).
88. W. Oppolzer, Angew. Chem. 96, 840 (1984).
89. a) J. Sauer und R. Sustmann, Angew. Chem. 92, 773 (1980).
b) Übersicht: R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40, 569 (1974).
90. a) W. Brügel, "Handbook of NMR Spektral Parameters", Heyden & Sons Ltd. London 1979.
b) J. C. Davis und T. V. van Auken, J. Am. Chem. Soc. 87, 3900 (1965).
91. R. D. Miller, D. L. Dolce und V. Y. Merrit, J. Org. Chem. 41, 1221 (1976).
92. Übersicht: P. Welzel, Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, 979 (1983).
93. W. Oppolzer und C. Chapuis, Tetrahedron Lett. 24, 4665 (1983).
94. D. Horton, T. Machinami, Y. Takagi, C. W. Bergmann und G. C. Christoph, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1164 (1983).
95. W. Bunge in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl-

Müller), 4. Aufl., Bd. 1/2, Thieme Stuttgart 1959, S. 765.

96. G. W. Moersch und A. R. Burkett, J. Org. Chem. 36, 1149 (1971).
97. H. W. Coover jr., M. A. McCall und J. B. Dickey, Am. Soc. 79, 1963 (1957).
98. a) J. Mulzer und M. Kappert, Angew. Chem. 95, 60 (1983); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 22, 63 (1983); Angew. Chem. Suppl. 1983, 23, zit. Lit..
b) J. Mulzer und M. Kappert, DOS 3229537 A1, AT: 7.8.1982, OT: 9.2.1984, Anmelder: BASF AG, 6700 Ludwigshafen.
99. J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner und I. Ibril, Angew. Chem. 96, 726 (1984).
100. J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner und I. Ibril, Tetrahedron Lett. 26, 1631 (1985).

Lebenslauf

10.6.1954	geboren in Berlin
1961 - 1965	Volksschule in Berlin und Minden
1965 - 1971	Besuch des "Staatlichen-altsprachlichen-Gymnasiums" Minden
1971 - 1973	Besuch des "Theresien-Gymnasiums" München; Ablegen der Reifeprüfung
1973 - 1975	Ableistung des Wehrdienstes in Klosterlechfeld (Luftwaffe)
WS 1975	Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Fach Chemie
April 1978	Ablegen der Diplomchemiker-Vorprüfung
Mai 1980	Ablegen des mündlichen Teils der Diplomchemiker-Hauptprüfung
Juni 1980 bis Juli 1981	Anfertigen der Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. R. Knorr am Institut für Organische Chemie der Universität München; Anstellung als studentische Hilfskraft mit der Aufgabe der Glasgeräteverwaltung (bis Sept. 1981)
Okt. 1981 bis 1985	Dissertation bei Herrn Prof. Dr. J. Mulzer am Institut für Organische Chemie der Universität München
ab Okt. 1981	Anstellung als vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft

